Postverlagsort Berlin

ZEITSCHRIFT
FÜR
KINDERHEILKUNDE

BEGRÜNDET VON
H. FINKELSTEIN · L. LANGSTEIN · M. v. PFAUNDLER
C. v. PIRQUET · B. SALGE

HERAUSGEGEBEN VON

PH. BAMBERGER, HEIDELBERG
C. BENNHOLDT-THOMSEN, KÖLN
R. DEGKWITZ, NEW YORK
W. KELLER, FREIBURG I. BR.
H. KLEINSCHMIDT, HONNEF/RH.
A. NITSCHKE, TÜBINGEN
H. RIETSCHEL, WÜRZBURG
E. ROMINGER, FREIBURG I. BR.
B. DE RUDDER, FRANKFURT A. M.
A. WISKOTT, MÜNCHEN

84. BAND, 2. HEFT
MIT 41 TEXTABBILDUNGEN
(ABGESCHLOSSEN AM 1. JUNI 1960)

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1960

Z. Kinderheilk.

Preis DM 24,80

Zeitschrift für Kinderheilkunde

Begründet 1910. Herausgegeben von H. Finkelstein, E. Freudenberg, L. Langstein, M. v. Pfaundler, C. v. Pirquet, B. Salge, B. de Rudder, W. Keller, R. Degkwitz, E. Rominger u. a. Berlin, Springer.

Die Zeitschrift erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskripte nehmen entgegen:

Professor *Dr. C. Bennholdt-Thomsen*, Köln, Universitätskinderklinik,

Professor *Dr. Dr. h. c. E. Rominger*, Freiburg i. Br., Bergleweg 4,

Professor *Dr. B. de Rudder*, Frankfurt a. M.-Süd 10, Ludwig-Rehn-Str. 14.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20,— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 60,— für die Arbeit.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der photomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer photomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0,30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist und den Verfasser auf die Aufnahmebedingungen aufmerksam gemacht hat.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Springer-Verlag

Heidelberg
Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901

Berlin-Wilmersdorf
Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 830301

84. Band — 2. Heft

Inhaltsverzeichnis

Seite

Lange, J., u. H. Hager, Über die Wilsonsche Krankheit. Zugleich ein Beitrag zur Penicillamin-Therapie. Mit 3 Textabbildungen 125

Gleiss, J., Soziologische Untersuchungen über die Ursachen der Säuglingssterblichkeit im Ruhrgebiet. V. Mitteilung. Stillen und künstliche Ernährung von jungen Säuglingen des Jahrgangs 1957 im Ruhrgebiet. Mit 5 Textabbildungen 137

Lorenz, K., Das Verhalten der Eosinophilen bei akuten Säuglingserkrankungen. Mit 6 Textabbildungen 154

Gött, H., Die Behandlung der Pyknolepsie mit einem neuen Succinimidpräparat (PM 671 — „Zarontin") Mit 1 Textabbildung 167

Rautenburg, H. W., Beitrag zur Therapie des nephrotischen Syndroms im Kindesalter. Mit 4 Textabbildungen 178

Stein, H., Die Bestimmung des extracellulären Flüssigkeitsvolumens bei gesunden und kranken Kindern. Mit 2 Textabbildungen 190

Rogner, G., Die Blutgerinnung bei Frühgeburten. Mit 11 Textabbildungen 197

Rogner, G., Gerinnungsanalytische Untersuchungen bei der Vitamin K-Prophylaxe der Frühgeburten. Mit 7 Textabbildungen 213

Betke, K., A. Baltz u. U. Maas, Utilisation von Galaktose durch Erythrocyten menschlicher Neugeborener. Mit 2 Textabbildungen 226

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

geimpft – geschützt **VIRELON®**

POLIOMYELITIS-ADSORBAT-IMPFSTOFF »BEHRINGWERKE«

Volle Impfdosis 0,5 ml • Hohe Viruskonzentration und zusätzliche Adsorbatwirkung • Laufzeit 12 Monate (Kühlschranklagerung) Auf Unschädlichkeit und Wirksamkeit im Paul-Ehrlich-Institut, Frankfurt am Main, staatlich geprüft.

Handelsformen: Ampulle mit 0,5 ml,
Schachtel mit 10 Ampullen zu 0,5 ml, Flasche mit 5 ml

Zu beziehen durch: Arzneimittel-Kontore der FARBWERKE HOECHST AG.
Abteilung »Behring-Präparate«

MH 25 9

BEHRINGWERKE AG.
MARBURG-LAHN
E. v. Behring

Zeitschrift für Kinderheilkunde

Begründet 1910. Herausgegeben von H. Finkelstein, E. Freudenberg, L. Langstein, M. v. Pfaundler, C. v. Pirquet, B. Salge, B. de Rudder, W. Keller, R. Degkwitz, E. Rominger u. a. Berlin, Springer.

Die Zeitschrift erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskripte nehmen entgegen:

Professor *Dr. C. Bennholdt-Thomsen*, Köln, Universitätskinderklinik,

Professor *Dr. Dr. h. c. E. Rominger*, Freiburg i. Br., Bergleweg 4,

Professor *Dr. B. de Rudder*, Frankfurt a. M.-Süd 10, Ludwig-Rehn-Str. 14.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20,— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 60,— für die Arbeit.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der photomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer photomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0,30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist und den Verfasser auf die Aufnahmebedingungen aufmerksam gemacht hat.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Springer-Verlag

Heidelberg
Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901

Berlin-Wilmersdorf
Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 830301

84. Band — 2. Heft

Inhaltsverzeichnis

Seite

Lange, J., u. H. Hager, Über die Wilsonsche Krankheit. Zugleich ein Beitrag zur Penicillamin-Therapie. Mit 3 Textabbildungen 125

Gleiss, J., Soziologische Untersuchungen über die Ursachen der Säuglingssterblichkeit im Ruhrgebiet. V. Mitteilung. Stillen und künstliche Ernährung von jungen Säuglingen des Jahrgangs 1957 im Ruhrgebiet. Mit 5 Textabbildungen 137

Lorenz, K., Das Verhalten der Eosinophilen bei akuten Säuglingserkrankungen. Mit 6 Textabbildungen 154

Gött, H., Die Behandlung der Pyknolepsie mit einem neuen Succinimidpräparat (PM 671 — „Zarontin") Mit 1 Textabbildung 167

Rautenburg, H. W., Beitrag zur Therapie des nephrotischen Syndroms im Kindesalter. Mit 4 Textabbildungen 178

Stein, H., Die Bestimmung des extracellulären Flüssigkeitsvolumens bei gesunden und kranken Kindern. Mit 2 Textabbildungen 190

Rogner, G., Die Blutgerinnung bei Frühgeburten. Mit 11 Textabbildungen 197

Rogner, G., Gerinnungsanalytische Untersuchungen bei der Vitamin K-Prophylaxe der Frühgeburten. Mit 7 Textabbildungen 213

Betke, K., A. Baltz u. U. Maas, Utilisation von Galaktose durch Erythrocyten menschlicher Neugeborener. Mit 2 Textabbildungen 226

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

geimpft – geschützt **VIRELON®**

POLIOMYELITIS-ADSORBAT-IMPFSTOFF »BEHRINGWERKE«

Volle Impfdosis 0,5 ml • Hohe Viruskonzentration und zusätzliche Adsorbatwirkung • Laufzeit 12 Monate (Kühlschranklagerung) Auf Unschädlichkeit und Wirksamkeit im Paul-Ehrlich-Institut, Frankfurt am Main, staatlich geprüft.

Handelsformen: Ampulle mit 0,5 ml, Schachtel mit 10 Ampullen zu 0,5 ml, Flasche mit 5 ml

Zu beziehen durch: Arzneimittel-Kontore der FARBWERKE HOECHST AG. Abteilung »Behring-Präparate«

MN 29 e

BEHRINGWERKE AG.
MARBURG-LAHN
E. Behring

Atlas der normalen und pathologischen Handskeletentwicklung

Von Professor Dr. med. FRANZ SCHMID,
Universitäts-Kinderklinik, Heidelberg,

und Dr. med. HELMUT MOLL,
Städtische Kinderklinik, Wuppertal

Mit 113 Abbildungen in 203 Einzeldarstellungen. IV, 114 Seiten 4°. 1960.
Ganzleinen DM 78,—

INHALTSÜBERSICHT

Norm und Variation der Handskeletentwicklung: Zusammenhänge zwischen Skelet und Entwicklung. Material und Methodik. Atlas. Übersichtstabellen und -abbildungen · Embryologische Daten · Typische pathologische Varianten der Handskeletentwicklung und ihre diagnostische Bedeutung: Handskeletdysplasien. Carpalia- und Epiphysenkerne. Metaphysen · Die Handskeletossifikation als Indicator der Entwicklung: Das Handskelet als teratologisches Studienobjekt. Endokrine Störungen. Handskelet und Zentralnervensystem. Nutritive Schäden. Entzündliche und allergische Prozesse. Stoffwechselstörungen. Tumoren. Traumatische Skeletschädigungen · Literatur · Sachverzeichnis.

ZUR INFORMATION

Die Handskeletentwicklung ist durch die insgesamt 52 von der Embryonalzeit bis zur Pubertät entstehenden Knochen ein differenzierter Indicator für die Gesamtentwicklung. Atlanten der Handskeletentwicklung bilden deshalb seit Jahrzehnten ein vielgebrauchtes diagnostisches Hilfsmittel. Der vorliegende Atlas geht über den Rahmen der bisherigen in mehrfacher Hinsicht hinaus; er enthält nicht nur Norm und Variation der Handwurzelknochen, sondern umfaßt das ganze Handskelet; er bezieht sich nicht nur auf das Auftreten, sondern auch die Größe, Form und Struktur der Handknochen.

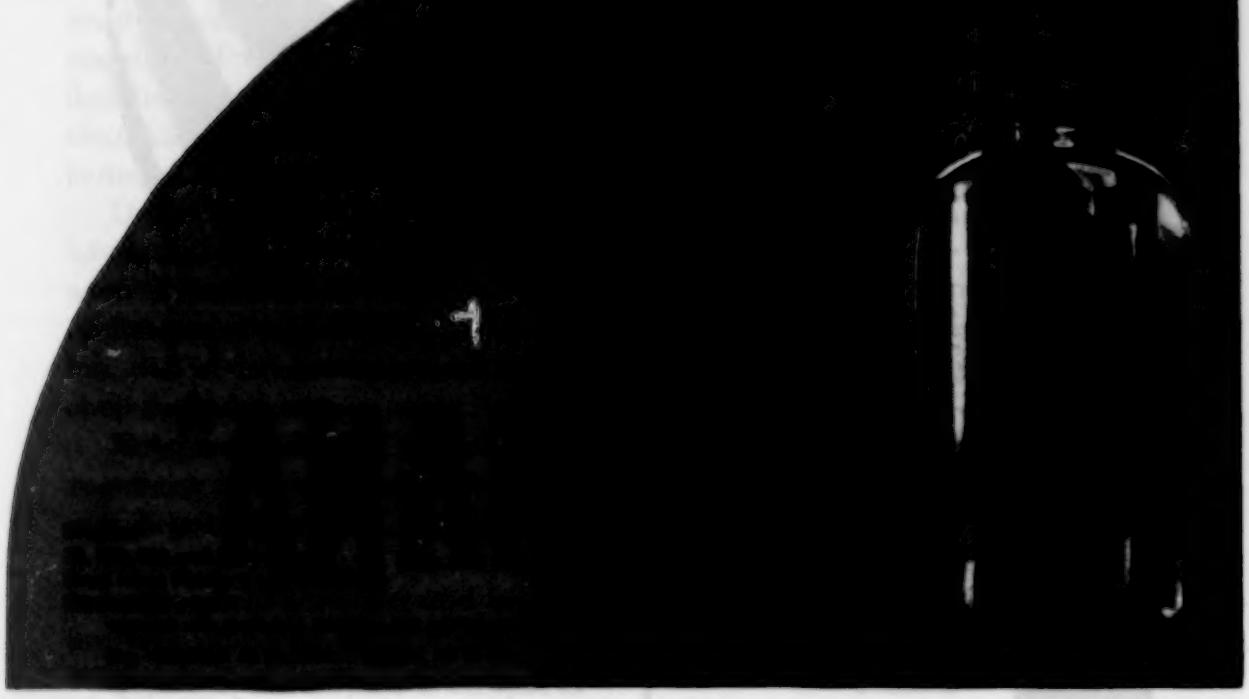
SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

ROCHE

Dragees

2 Darreichungsformen
zur individuellen oralen
Leberschutzbehandlung

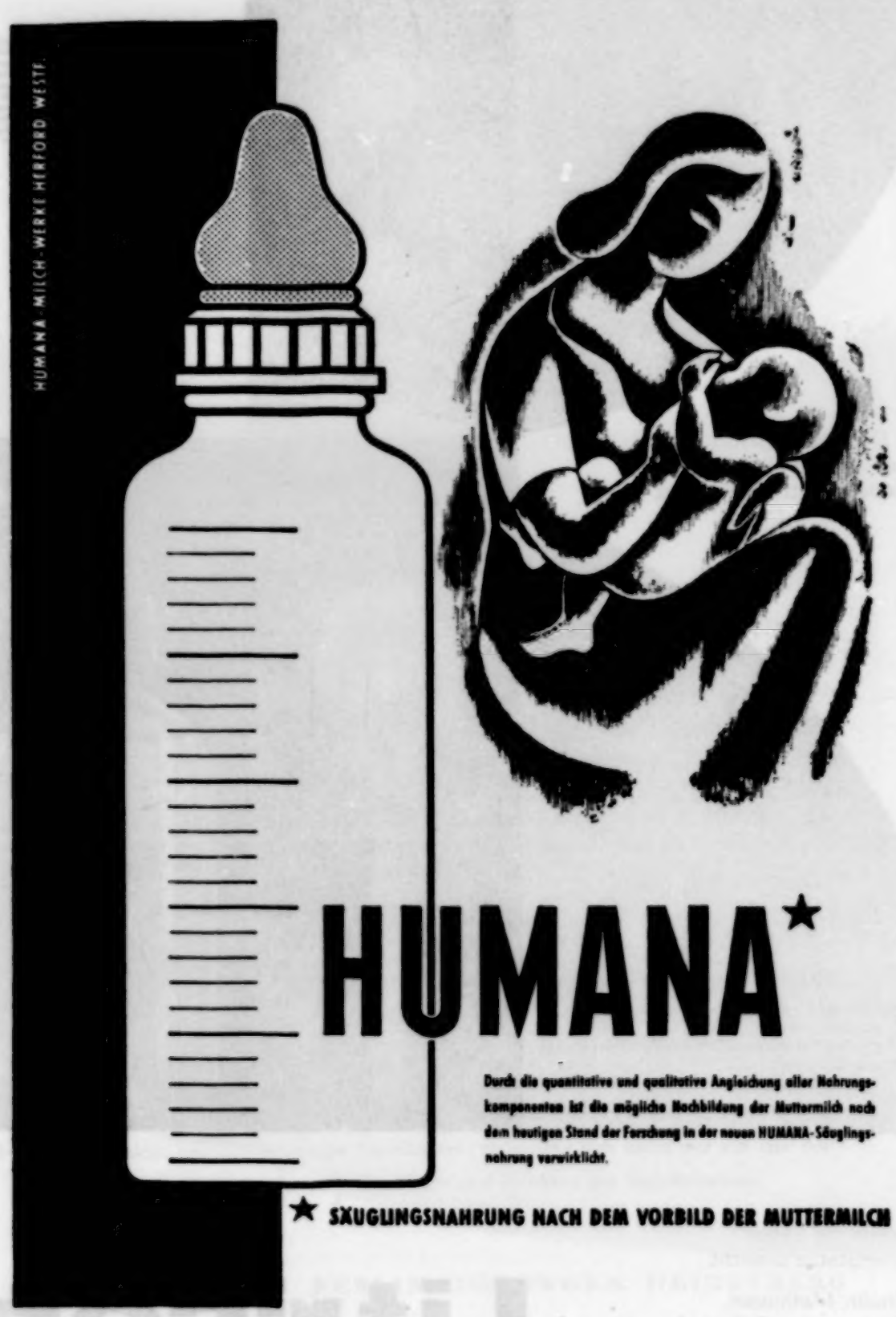
Sirup



Wenn die Leber
eine Stütze braucht

Cholin, Methionin,
Vitamine des B-Komplexes,
Vitamin E

Litrison®


HUMANA-MILCH-WERKE HERFORD WESTF.
HUMANA*
Durch die quantitative und qualitative Angleichung aller Nahrungskomponenten ist die mögliche Nachbildung der Muttermilch nach dem heutigen Stand der Forschung in der neuen HUMANA-Säuglingsnahrung verwirklicht.
* SÄUGLINGSNAHRUNG NACH DEM VORBILD DER MUTTERMILCH

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 125—136 (1960)

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Bonn (Direktor: Prof. Dr. A. Heymer) und der Universitäts-Kinderklinik Köln (Direktor: Prof. Dr. C. Bennholdt-Thomsen)

Über die Wilsonsche Krankheit

Zugleich ein Beitrag zur Penicillamin-Therapie*

Von

J. Lange und H. Hager**

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 22. Februar 1960)

Die hepatocerebrale Degeneration (Westphal-Strümpell-Wilson) ist zwar ein seltenes aber umso interessanteres Leiden. Trotzdem unsere Kenntnis von ihrem Wesen in den letzten Jahren erheblich vermehrt werden konnte, bieten vor allem Pathogenese und Therapie noch viele ungelöste Probleme. Ein besonderes klinisches Interesse ergibt sich aus der vielgestaltigen Symptomatologie, die im Frühstadium oft recht uncharakteristisch und daher auch in differentialdiagnostischer Hinsicht bedeutsam ist.

Der M. Wilson gehört zu den heredodegenerativen Leiden. Er tritt häufig in einer Filialgeneration mehrfach auf. Fast ebenso oft sind aber auch Einzelfälle beobachtet worden. Auf Grund statistischer Untersuchungen nimmt Bearn[1] einen *recessiven Erbgang* an und weist darauf hin, daß in der Ascendenz ein recht großer Prozentsatz von Verwandtenehen zu finden ist.

Entsprechend den pathologisch-anatomischen Veränderungen vorzugsweise in Leber und Gehirn ist die Klinik durch die Kombination von hepatischen und neurologischen Erscheinungen geprägt. Hinzukommen — allerdings sehr viel diskretere — renale Symptome infolge tubulärer Schädigungen und bei Manifestation im Kindesalter eventuell innersekretorische sowie Pigmentstoffwechselstörungen. Von praktischer Wichtigkeit ist es, daß zeitweise oder auch während des ganzen Krankheitsverlaufs die neurologischen Symptome gegenüber den Zeichen der cirrhotischen Lebererkrankung im Vordergrund stehen können und umgekehrt. Die Einordnung des Einzelfalles in einen der klassischen Typen *(Westphal-Strümpellsche Pseudosklerose, M. Wilson im engeren*

* Herrn Prof. Dr. de Rudder zum 65. Geburtstag gewidmet.

** Unter technischer Mitarbeit von Frl. E. Eckhoff.

Sinn, abdominelle Form) ist zwar meist möglich. Die Grenzen sind aber nicht immer scharf zu ziehen.

Den *Pseudosklerose-Typ*[29, 33] sehen Pädiater und Internist seltener, da er vorwiegend im 3. oder 4. Lebensjahrzehnt beginnt und die neurologische Symptomatologie ganz im Vordergrund steht. Beherrschend ist ein langsam progredienter, grobschlägig werdender Wackeltremor, der sich bei Intension weiter verstärkt und den ganzen Körper erfassen kann. Das Reflexverhalten pflegt normal zu sein, Pyramidenzeichen und gröbere Veränderungen des Muskeltonus fehlen. Leber- und Milzvergrößerungen, ikterische Schübe oder gar eine Dekompensation der gleichwohl immer vorhandenen Lebercirrhose sind selten.

Anders ist dies beim eigentlichen *Wilson-Typ*[34]. Hier geht bei *Manifestation im Kindesalter* der Entwicklung einer neurologischen Symptomatologie von recht vielgestaltiger, vorwiegend parkinsonistischer Prägung (Rigor, Akinese, Propulsion, Hypomimie, Hypersalivation, Dysarthrie, Dysdiadochokinese, torsionsdystonische und verwandte Bewegungsstörungen) ein längeres Stadium mit interner Symptomatik voraus. Die oft beobachteten ikterischen Schübe werden meist auf eine Lebererkrankung bezogen. Wahrscheinlich handelt es sich aber häufiger um flüchtige hämolytische Krisen, wozu Grüther[13] kürzlich einen interessanten Beitrag geliefert hat. Leber- und Milzvergrößerungen, Zeichen des Hypersplenismus, Anämien, leichte Thrombopenien und vorübergehende hämorrhagische Erscheinungen sind weitere Symptome dieser frühen Phasen des M. Wilson. An innersekretorischen Störungen sieht man Hochwuchs, Gynäkomastie, verzögerte Pubertät usw. Die Haut kann besonders an den belichteten Partien dunkel, rauchgrau bis blau pigmentiert sein. Die Lebercirrhose wird oft nur zufällig entdeckt, z. B. intra operationem anläßlich einer Milzexstirpation. Es ist dabei fast typisch, daß die Leberfunktionsproben nur wenig oder gar nicht von der Norm abweichen. Allerdings sterben die Patienten später meist trotzdem an ihren Leberleiden, vorwiegend aber an Oesophagusvaricenblutungen und seltener im Leberkoma.

Der von Kehrer[15] abgegrenzte und ebenfalls vorwiegend im Kindesalter auftretende *abdominelle* Typ nimmt einen besonders bösartigen, evtl. akuten Verlauf mit schwerem Ikterus, Fieber, Diarrhoen, Hämorrhagien und Benommenheit bis zum tödlichen Leberkoma. Neurologische Symptome können ganz fehlen und auch dann gering sein, wenn der Ablauf protrahierter ist, wie dies z. B. der früher mitgeteilte Fall H. D. gezeigt hat, der nach 2½jähriger Krankheitsdauer an rezidivierenden Oesophagusvaricenblutungen starb[16].

Pathophysiologisch liegt der hepatocerebralen Degeneration eine kombinierte und angeborene Kupfer- und Eiweißstoffwechselstörung zugrunde, die zu abnormer Ablagerung von Kupferpigmenten vor allem in Leber

Gehirn und Nieren[7, 8, 12, 14, 17] oft aber auch im Auge in Form des Kayser-Fleischerschen Cornealrings[27] führt. Sein Nachweis ist zwar nach wie vor das einzige pathognomonische und dabei leicht faßbare Symptom. Fehlt aber der Cornealring, ist ein M. Wilson nicht mit Sicherheit ausgeschlossen. Weitere charakteristische Befunde sind eine Verminderung des Serumkupfers bei vermehrter Ausscheidung von Kupfer und Aminosäuren im Urin. Erstere geht ausschließlich zu Lasten des im Coeruloplasmin fest gebundenen Kupfers, das normalerweise 90% des Serumkupfers ausmacht und die Oxydaseaktivität des Blutserums bestimmt. Während Fälle mit nicht signifikant erniedrigtem Gesamtkupfer im Serum mehrfach beschrieben sind (Literatur bei [6, 16]), liegen bisher erst zwei Mitteilungen vor, in denen ein gesicherter M. Wilson normalhohe Coeruloplasminwerte aufwies[10, 23]. Die Coeruloplasminkonzentration läßt sich auf verschiedene Weise bestimmen (Literatur bei [16]), am einfachsten mit dem orientierenden Test von RAVIN[22], der auch in kleineren Laboratorien ohne Schwierigkeiten durchführbar ist. Eine weitere praktisch wichtige Beobachtung ist eine Herabsetzung der Harnsäurekonzentration im Serum, die Folge einer erhöhten renalen Harnsäureclearance ist[2b, 5].

Die Gesamtheit der genannten biochemischen Abnomitäten haben die heutigen Vorstellungen über die Pathogenese der hepatocerebralen Degeneration maßgeblich beeinflußt, ohne zu einer befriedigenden Lösung zu führen. Unter Hinweis auf die spezielle Literatur[2b, 6, 16, 25] sei hier nur soviel gesagt, daß vor allem von UZMAN[30] ursächlich eine noch nicht ganz genau zu definierende, genetisch bedingte Störung innerhalb des Eiweißauf- oder abbaus mit Bildung abnorm Cu-affiner Oligopeptide angenommen wird. Andere Autoren[3, 4, 24] stellen einen angeborenen Coeruloplasminmangel in den Vordergrund. Sicher ist, daß infolge einer erhöhten enteralen Cu-Resorption die Bilanz trotz der verstärkten renalen Ausscheidung von Kupfer positiv ist[28, 35]. Weitgehende Einigkeit herrscht auch in der Auffassung über den wahrscheinlich schädigenden Einfluß der abnormen Kupferablagerung auf die besonders betroffenen Organe und deren Funktion. Die Aminoacidurie wird meist auf eine sekundäre Tubulusläsion im Gefolge der verstärkten Cuprurese bezogen. UZMAN sieht in ihr allerdings das Zeichen einer kompetitiven Hemmung der Rückresorption durch bevorzugte tubuläre Wiederaufnahme von Cu-Oligopeptiden.

Vor *Besprechung der therapeutischen Möglichkeiten* sollen 3 in letzter Zeit beobachtete Patienten geschildert werden, da sie die Vielfältigkeit der Symptomatologie sehr eindrucksvoll zeigen:

1. Kurt D., 27. J., stammt aus einer schwer belasteten Wilson-Familie, in der Verwandtenehen nicht aufgefunden werden konnten[16]. Die Diagnose wurde 1955 anläßlich einer Familienuntersuchung im präklinischen Stadium gestellt (typische biochemische Befunde, Cornealring). Milz und Leber waren in dieser Zeit gering vergrößert. Im Laufe von 2 Jahren entwickelte sich ein reiner Pseudosklerosetyp

mit generalisiertem grobschlägigem Tremor bei praktisch normalem Reflexverhalten. Durch BAL- und kurzfristige Penicillaminbehandlungen konnten vorübergehende, aber inkomplette Remissionen erreicht werden. Bei völlig normalen Leberfunktionsproben ergab die histologische Untersuchung (1958) eine beginnende Lebercirrhose. Die Hypocuprämie ist konstant, die Oxydaseaktivität mit 0,01 Ravin-Einheiten erheblich vermindert (normal 0,1—0,3 E).

2. Manfred Kr., 13 J., bietet jetzt das klassische Wilson-Bild mit Rigor, Akinese, Hypomimie, Hypersalvation, Dysarthrie bis zur Unverständlichkeit und leichtem Tremor bei längerem Vorhalten der Arme. Psychisch ist er etwas affektinkontinent und distanzlos, intelligenzmäßig aber noch nicht gröber abgebaut. Er ist einziges Kind; Verwandtenehen in der Ascendens sind mit Sicherheit auszuschließen.

Die genannten Symptome haben sich im Laufe des Jahres 1959 voll entwickelt. Die Diagnose wurde in der Universitäts-Nervenklinik Bonn (Direktor: Prof. Dr. J. Weitbrecht) klinisch gestellt, der Cornealr ng war makroskopisch sichtbar. Die weitere Untersuchung erfolgte in der Medizinischen Universitätsklinik Bonn*.

Diese ergab einen hochaufgeschossenen Jungen ohne auffällige Pigmentierungen mit normalgroßer Leber und Zustand nach Milzexstirpation. Hämatologisch fand sich nichts besonderes. Serumkupfer 42 γ-%, Oxydaseaktivität 0,036 E nach Ravin, verstärkte Cuprurese (37 γ-% = 409 γ/die als Mittel an 23 behandlungsfreien Tagen) und Aminoacidurie (37,2 mg-% = 404 mg/die, Methode nach Pope u. Stevens[21]). Serumlabilitätstests, Bilirubin im Serum, Aldehydprobe, Bromsulfaleintest und die gerinnungsphysiologischen Untersuchungen (Priv.-Doz. Dr. Egli, Physiologisches Institut der Universität Bonn) boten keine Abweichungen von der Norm. Papierelektrophorese: geringe Albumin-Verminderung bei leicht vermehrten γ-Globulinen.

Besonders interessant ist die weiter zurückliegende Vorgeschichte des Jungen: Mit 7½ Jahren (1954) traten Hautblutungen, Hämaturie, Bauch- und Gelenkschmerzen auf. Es wurden eine Anämie und Thrombopenie, später Leukopenie und Milzvergrößerung festgestellt. Wiederholt traten leichte Bilirubinerhöhungen, z. T. mit geringer Reticulocytose auf. Schon damals war der Junge ausgesprochen hochwüchsig. 1956 wurde eine Milzexstirpation vorgenommen, wobei man eine grobknotige Lebercirrhose fand. Die hämatologischen Befunde blieben seitdem unauffällig, auch traten hämorrhagische Schübe nicht mehr auf. 1957 wurde die Lebercirrhose bioptisch erneut gesichert, das Grundleiden aber noch nicht diagnostiziert.

Als die Anamnese 1959 mit den Eltern nochmals besprochen wurde, ergab sich, daß der Junge bereits im 2. Schuljahr durch seine monotone und wenig artikulierte, schnelle Sprache aufgefallen war. Später wurde auch das Schreiben unsauber, vor allem, wenn der Junge müde war. Diese Symptome wurden von den Eltern ebenso wie 1957/58 gelegentlich beobachtete ausfahrende Bewegungen, Fallenlassen von Gegenständen usw. als Unart und allgemeine Nervosität gedeutet.

3. Franz Ke., 9 J., wurde im September 1958 der Universitäts-Kinderklinik Köln überwiesen (Arch. Nr. 1719 u. 2999/58/59). Er stammt aus einer weitgehend gesunden Familie und hat einen jetzt 5½jährigen Bruder (Heinz Ke. s. u.). Verwandtenehen sind auch hier auszuschließen.

Nach asphyktischer Geburt und den üblichen Kinderkrankheiten war die Gesamtentwicklung des Jungen verzögert. Er war immer ein mäßiger Schüler, ging aber bis zum Sommer 1958 zur Schule. Von April 1958 ab fiel ein etwas steifer, unbeholfener und unsicherer Gang auf. Der linke Arm wurde etwas nach hinten gestreckt gehalten und wenig mitbewegt. Ab August entwickelte sich eine zunehmende

* Für die Erlaubnis, den Patienten in die Arbeit einzubeziehen, sind wir Herrn Prof. Dr. Weitbrecht und Herrn Priv.-Doz. Dr. Zeh zu besonderem Dank verpflichtet.

Nervosität und dann sehr schnell ein schweres parkinsonistisches Krankheitsbild mit Rigor, Hypomimie, Hypersalivation, Akinese und Dysarthrie.

Bei der Aufnahme war neben diesen Symptomen vor allem die Zwangshaltung des linken Armes im Sinne einer Torsionsdystonie auffällig (Abb. 1), der Rigor kaum zu überwinden. Die Symptomatologie war links stärker ausgeprägt, der Babinski links angedeutet positiv. Bei weiten Pupillen fand sich eine träge Lichtreaktion. Psychisch fiel der Junge durch eine unterdurchschnittliche Intelligenz (I. Q. nach BINET-SIMON 0,91), Unbeständigkeit, Antriebsschwäche und Affektlabilität auf. Die Stimmung war meist läppisch-euphorisch, zeitweise aber gereizt bis zu unmotivierten Wutausbrüchen.

Internistisch bestand ein Milztumor ohne Zeichen einer portalen Hypertonie. Der Junge war übergroß. und nicht auffällig pigmentiert. Die Überprüfung der Leberfunktion ergab nichts besonderes. Bei einer Anämie von 9,8 g-% waren die Leukocyten eher erhöht.

Die Diagnose wurde durch Nachweis des Cornealrings und die typischen biochemischen Befunde gesichert: Serumkupfer 40 γ-%, Oxydase-Aktivität 0,017 Ravin-E, Urinkupfer 53 γ-% = 445 γ/die (Mittel aus 35 behandlungsfreien Tagen). Die Aminoacidurie lag trotz des fortgeschrittenen Krankheitsbildes mit 27 mg-% = 234 mg/die nicht sicher über den Normalwerten.

BAL und kurzfristige Penicillaminbehandlung brachten eine passagere Besserung der Parkinsonsymptome und ein Abblassen der Farbintensität des Cornealrings (Untersuchung in der Universitäts-Augenklinik Köln, Direktor: Prof. v. HOFE). Später schritt die Krankheit wieder fort. Eine konsequente Weiterbehandlung war aus äußeren Gründen bisher nicht möglich*.

Abb. 1. Pat. Franz Ke. mit torsionsdystonischer Haltung des linken Armes. Charakteristisch sind der vorgeneigte Kopf bei vermehrter Lendenlordose und der offenstehende Mund

Bei einer Familienuntersuchung wurden von 31 lebenden Mitgliedern 19 Personen erfaßt (Abb. 2). Sie boten in ihrer persönlichen Anamnese nichts besonderes. Bestimmt wurden Serum- und Urinkupfer, zum überwiegenden Teil auch Serumeisen, Bluteiweißkörper

* *Nachtrag bei der Korrektur.* Am 1. 3. 1960 verstarb der Patient unter dem Bild einer hyperpyretischen Grippe. Die im Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Köln (Direktor: Prof. Dr. Dr. HEINLEIN) durch Prof. Dr. VOLLAND durchgeführte Obduktion ergab die für die Wilsonsche Krankheit typische grobknotige Lebercirrhose mit Milzschwellung. Das Gehirn war makroskopisch bis auf einen leichten Hydrocephalus internus unauffällig. Mikroskopisch fanden sich im Nissl-Präparat, namentlich im Stirnhirn, sehr reichlich Alzheimersche Gliazellen besonders vom Typ II (nackte Glia-Kerne). Daneben bestand eine teils katarrhalische, teils hämorrhagische Tracheobronchitis.

und α-NH_2N im Urin. Mit einer Ausnahme konnten keine Abweichungen von der Norm gefunden werden (Serumkupfer 103—178 γ-%, Urin-Cu 0—13 γ-%, α-NH_2N 15—35,6 mg-%, Serumeisen und Elektrophoresewerte unauffällig). Der Bruder des Kranken (Heinz Ke. Arch. Nr. 2467 u. 3000/58/51) zeigte hingegen bei Fehlen von Wilson-Symptomen und Cornealring eine konstante Hypocuprämie (29,5 γ-%), verminderte Oxydaseaktivität (0,02 E nach Ravin) und erhöhte Cuprurie (22 γ-% = 112 γ/die). Wie bei dem schwerkranken Bruder Franz Ke. war die Aminoacidurie mit 39 mg-% = 172 mg/die nicht eindeutig vermehrt.

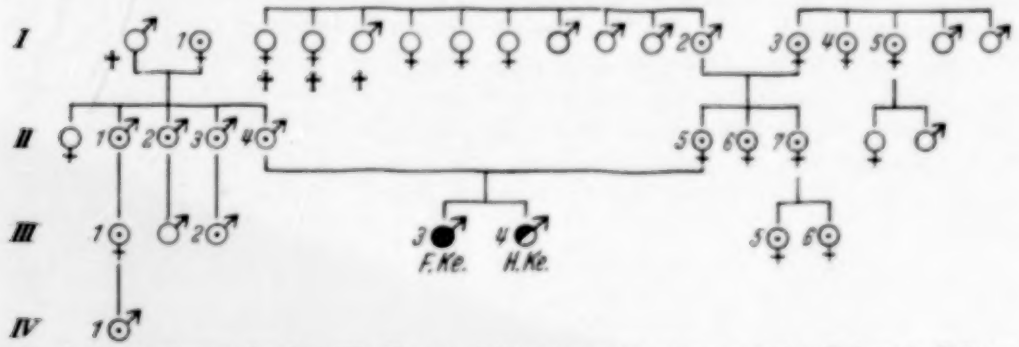


Abb. 2. Stammbaum der Familie Ke. ○ nicht untersucht, ○ untersucht, ● krank, ◐ latent krank

In *differentialdiagnostischer Hinsicht* haben Pädiater und Internist vor allem die *Frühstadien des Wilson-Typs* und die *abdominelle Verlaufsform* zu berücksichtigen. Der Milztumor kann hierbei sehr groß sein (Abb. 3), so daß die mit Milzvergrößerung einhergehenden Blutkrankheiten abzugrenzen sind. Wie der mitgeteilte Fall 2 besonders gut zeigt, sollte man auch bei unklaren Panhämocytopenien im Kindesalter ebenso an einen incipienten M. Wilson denken wie bei flüchtigen hämolytischen Krisen. Weiterhin kommen das sog. Banti-Syndrom und vor allem die kindliche bzw. jugendliche Lebercirrhose in Betracht. Hierbei sollten immer spezielle Untersuchungen angestellt werden, um einen oligosymptomatischen M. Wilson nicht zu übersehen. Von den neurologischen Krankheitsbildern im Kindesalter sind bei entsprechender Symptomatik die idiopathische Torsionsdystonie, die zwischen dem 5. und 13. Lebensjahr beginnt, und frühauftretende versteifende Fälle von Chorea Huntington auszuschließen. Echte choreatische Bewegungsstörungen sind beim M. Wilson allerdings selten. Auch verhält sich die familiäre Belastung infolge des unterschiedlichen Erbgangs anders. Die beim M. Wilson im fortgeschrittenen Stadium häufigen psychischen Alterationen könnten gelegentlich an eine beginnende Hebephrenie denken lassen. Das Fehlen oder Vorhandensein neurologischer Symptome wird aber die Unterscheidung in der Regel leicht machen.

Die *Therapie* kann so lange nicht kausal sein, als die pathogenetischen Zusammenhänge noch nicht klargestellt sind. Die bislang zur Verfügung

stehenden Maßnahmen richten sich, wenn man von den Versuchen der Coeruloplasmin-Substitution durch BICKEL und Mitarbeiter[4] absieht, ausschließlich gegen die pathologische Kupferanhäufung. Eine entsprechende Diätführung unter Zugabe von Kaliumsulfid (3mal 0,02/die), durch das das Nahrungskupfer in eine unresorbierbare Form übergeführt wird, reicht zur Negativierung der Bilanz nicht aus. Auf MANDELBROTE und Mitarbeiter[18] gehen Versuche zurück, durch Gabe von Komplexbildnern die Cuprurese zu verstärken. Relativ zahlreiche Untersuchungen befassen sich mit British-Anti-Lewisit (BAL), durch das deutliche Besserungen erzielt werden konnte[9, 16]. Weitere Versuche sind mit den Salzen der Aethylendiamintetraessigsäure (ADTE) unternommen worden[3, 7]. Da einige Autoren eine quantitative Beziehung zwischen Cuprurie und Aminoacidurie festgestellt haben, hat man den Effekt von parenteralen Eiweißgaben auf die Kupferausscheidung geprüft. Die Ergebnisse all dieser Versuche waren sehr unterschiedlich und wenig befriedigend. Über eigene Erfahrungen hat der eine von uns 1958 berichtet[16]. Eine mäßige und bald erschöpfbare Anregung der Cuprurese wurde nur durch BAL (Sulfactin-Homburg) erzielt, das im Falle K. D. auch eine gewisse Besserung gebracht hatte.

Abb. 3. Riesenhafter Milztumor, Gynäkomastie und ausgesprochener Hochwuchs bei Pat. H. D. (16 J.)

Wenn man davon ausgeht, daß Kupfer die Organe schädigt und damit letzten Endes das klinische Bild maßgeblich bestimmt, so sind *vor allem die Substanzen von Interesse, die eine starke und anhaltende Cuprurese bewirken.* Diese Eigenschaft hat *bisher allein* das von WALSHE gefundene und in die Therapie des M. Wilson eingeführte *Penicillamin* [31a–d]. Es handelt sich hierbei um ein β, β-Dimethylcystein, dessen SH-Gruppen stabil sind und eine starke Cu-Affinität besitzen. Sein cupruretischer Effekt ist nach den bisherigen Untersuchungen eindeutig besser als der von BAL[16, 20, 31].

Über die klinische Wirkung von Penicillamin bei insgesamt 25 Wilson-Kranken haben SEVEN und Mitarbeiter[26], FISTER und Mitarbeiter[11] und kürzlich WALSHE[32] berichtet. 22 der Patienten sind in verschiedenen Krankenhäusern behandelt und von WALSHE gesammelt worden. Nach mehrmonatiger bis 2jähriger Behandlung kam es in 8 Fällen zu einer

praktisch völligen und anhaltenden Remission. Trotz gleichguten cuprureticschen Effektes reagierten 4 Patienten klinisch nicht, ohne daß hierfür bisher eine Erklärung möglich ist. Die übrigen Patienten zeigten eine mäßige bis gute Rückbildung von Symptomen, sie wurden zum überwiegenden Teil aber nur kurzfristig behandelt. Der von Walshe angestellte Vergleich mit der Wirkung von BAL fiel eindeutig zugunsten von Penicillamin aus[32]. Von 14 mit BAL behandelten Patienten wurde nur bei einem eine befriedigende Remission erzielt. Auch bei alternierender Behandlung erwies sich Pencillamin in 2 Fällen als deutlich überlegen.

Bei den eigenen 3 Patienten und dem asymptomatischen Bruder H. Ke. wurde die Wirkung von Penicillamin, BAL (Sulfactin-Homburg), Thioctsäure (Fa. Homburg) und Reducdyn auf Cuprurese und Aminoacidurie geprüft. Das letztgenannte Präparat wird zur Behandlung von Schwermetallvergiftungen empfohlen. Es besitzt als Mischung von Homocysteinthiolakton, Cystein und Fructose stoffwechselaktive SH-Gruppen ähnlich dem Penicillamin und BAL.

Die Ergebnisse bei den 3 Wilson-Kranken H. D., M. Kr. und F. Ke. sind in den Tabellen 1—3 zusammengestellt, die kurzfristige Testbehandlung von H. Ke. in Tabelle 4. Diese zeigen:

1. Bei etwa gleichhohen Ausgangswerten für das Urinkupfer der 3 Kranken und geringeren Konzentrationen bei H. Ke. führten Reducdyn und Thioctsäure nicht zur Verstärkung der Cuprurese. Zu einem ähnlich negativen Resultat ist Walshe mit Methionin, Cystein, Tetramethylcystein, Cystamin, Alanin, Thioharnstoff und Diaethyldithioterephtalsäure gekommen[31c]. Wahrscheinlich werden die SH-Gruppen dieser Substanzen oxydiert und verlieren dadurch ihre Fähigkeit zur Bildung von stabilen Metallkomplexen.

2. Sulfactin hatte bei Tagesdosen von 200—300 mg in 2—3tägigen Intervallbehandlungen mit Einschaltung von 3—4 therapiefreien Tagen eine mäßige Vermehrung der Cuprurese zur Folge, die aber das Doppelte der Ausgangswerte nicht überstieg. Eine Negativierung der Cu-Bilanz ist damit wahrscheinlich nicht erreicht worden. Tagesdosen von 100 mg waren bei H. Ke. und F. Ke. nicht effektiv.

3. *Penicillamin* führte bereits bei Dosen von 0,3 g/die zu einer verstärkten Cuprurese, die bis zu 0,9 g/die zunahm und in eindeutiger Relation zur Dosis stand. Eine weitere Dosissteigerung auf 1,2 g/die erbrachte im Falle K. D. (Tabelle 1) ebensowenig eine zusätzliche Mehrausscheidung wie die Kombination von 1,2 g Penicillamin mit 300 mg BAL. Bemerkenswert ist die Feststellung, daß der cupruretische Effekt praktisch unabhängig vom Körpergewicht zu sein scheint. Dieses differierte bei dem Patienten erheblich (s. Tabellen 1—4). Trotzdem schieden sie etwa gleiche Mengen von Kupfer aus.

Tabelle 1. *Patient K. D. (Pseudosklerose-Typ), 27 J., 73 kg Körpergewicht.* Zusammenfasung aus 2 längeren Behandlungsperioden der Jahre 1958 und 1959

Therapie	Dauer (Tage)	Urin-Cu		αNH_2N im Urin	
		γ-%	γ/die	mg-%	mg/die
1. Ohne Therapie	84	48	593	59,5	569
2. BAL (300 mg/die in 2—3 Tagesperioden)	34	74	987	55	782
3. Reducdyn					
a) 2 × 10 cm^3/die i.v.	9	77	705	55	521
b) 3 × 10 cm^3/die i.v.	3	44	669	66	1007
4. Thioctsäure 3 × 2 Amp/die	5	47	637	65	902
5. Penicillamin					
a) 1,2 g/die	30	200	2985	—	—
b) 1,2 g/die + 300 mg BAL/die	4	175	3428	—	—
c) 0,90 g/die	18	223	2810	58	710
d) 0,75 g/die	1	166	2320	57	800
e) 0,6 g/die	17	133	1847	56	728
f) 0,45 g/die	14	139	1708	58	709
g) 0,3 g/die	1	90	1210	53	715

Tabelle 2. *Patient M. Kr. (Wilson-Typ), 13 J., 44 kg Körpergewicht*

Therapie	Dauer (Tage)	Urin-Cu		αNH_2N im Urin	
		γ-%	γ/die	mg-%	mg/die
1. Ohne Therapie	23	37	409	37,2	404
2. BAL (200 mg/die in 3 Tagesperioden	9	78,2	787	37,4	370
3. Thioctsäure 2 × 2 Amp./die	5	43	461	43,4	459
4. Penicillamin					
a) 0,9 g/die	22	218	2491	43,9	509
b) 0,6 g/die	6	259	2115	49,2	404
c) 0,45 g/die	5	135	1824	40,5	544

4. Bei den 3 Kranken wurden an behandlungsfreien Tagen im Mittel 593 γ (K. D.), 409 γ (M. Kr.) bzw. 449 γ Cu (F. Ke.) im Urin gefunden, unter 0,9 g Penicillamin 3008 γ, 2491 γ bzw. 3078 γ. Daraus ergibt sich eine tägliche Mehrausscheidung von 2,4, 2,1 bzw. 2,6 mg Cu. Da die

Tabelle 3. *Patient F. Ke. (Wilson-Typ), 10 J., 38 kg Körpergewicht*

Therapie	Dauer (Tage)	Urin-Cu		αNH_2N im Urin	
		γ-%	γ/die	mg-%	mg/die
1. Ohne Therapie	35	53	449	27	234
2. BAL					
a) 100 mg/die	8	53	545	25	259
b) 200 mg/die	6	79	663	21	177
3. Reducdyn					
a) 10 cm³/die i.v.	5	58	516	33	298
b) 20 cm³/die i.v.	5	55	501	38	339
4. Penicillamin					
a) 0,9 g/die	5	298	3078	25	242
b) 0,45 g/die	12	134	1145	32	278

Tabelle 4. *Asymptomatischer Wilson — Bruder H. Ke., 4½ J., 19 kg Körpergewicht*

Therapie	Dauer (Tage)	Urin-Cu		αNH_2N im Urin	
		γ-%	γ-die	mg-%	mg/die
1. Ohne Therapie	24	22	112	39	172
2. BAL (100 mg/die)	7	24	100	36	145
3. Reducdyn					
a) 2 × 5 cm³/die i.v.	3	22	51	42	281
b) 3 × 2 Bohnen oral/die	3	10	57	38	189
4. Penicillamin					
a) 0,9 g/die	3	204	1040	28	129
b) 0,45 g/die	3	32	251	26	105

Patienten Cu-arm ernährt wurden und vor den Mahlzeiten 0,02 g K_2S erhielten, könnte diese Erhöhung der Cuprurese zur Negativierung der Kupferbilanz ausreichen.

5. Zwischen Cuprurese und Aminacidurie fanden sich keinerlei Korreationen. Trotz der hohen Kupferausscheidungen unter Pencillamin blieben die α-NH_2-N-Werte unverändert.

6. Die durch *Pencillamin* erreichte Cuprurese ist erheblich größer und anhaltender als der durch BAL erzielte Effekt.

Die klinische Wirksamkeit ist bei den eigenen Patienten noch nicht endgültig zu beurteilen. F. Ke. konnte bisher nur kurzfristig behandelt werden. M. Kr. erhält Penicillamin seit 3 Monaten. Das Krankheitsbild ist seitdem nicht mehr fortgeschritten. Mäßig gebessert sind Sprache und Bewegungsstörungen, eine vermehrte Salivation besteht nicht mehr. Der Patient K. D. hatte bereits früher mit einer passageren Besserung des Tremors reagiert. Jetzt erhält er Penicillamin seit 2 Monaten, ohne daß bisher eine wesentliche Änderung eingetreten ist.

Eine langfristige Behandlung ist notwendig, die um so *aussichtsreicher* ist, *je früher die Diagnose gestellt* wird, was bei frühzeitigem Verdacht heute möglich sein sollte. Wünschenswert wäre auch die *prophylaktische Behandlung präklinischer Fälle*, wie sie von uns bei dem Bruder H. Ke. jetzt begonnen werden soll. Leider kann aber der klinische Effekt im Einzelfall bisher noch nicht vorausgesagt werden. Nach den von Walshe gemeinsam mit anderen Autoren gesammelten Erfahrungen ist zudem mit einer längeren Latenz bis zum Wirkungseintritt zu rechnen[32]. Ein Behandlungsversuch kann daher evtl. erst nach 4—6 Monaten als gelungen oder gescheitert betrachtet werden. Einem derartigen Vorgehen sollten die relativ hohen Kosten des Penicillamins*, die pro Patient täglich etwa 20,— DM betragen, aber aus verschiedenen Gründen nicht entgegenstehen. Einmal scheint es in einem relativ großen Prozentsatz der Fälle zu gelingen, wesentliche Remissionen herbeizuführen. Zum anderen ist von einer weiteren klinischen Prüfung des *Penicillamins* am ehesten eine Antwort auf eine Reihe noch offener pathogenetischer Fragen zu erwarten. Es kommt hinzu, daß Penicillamin im Vergleich zum BAL kaum je Nebenwirkungen hervorruft und peroral über längere Zeit verabfolgt werden kann, ohne daß die Patienten ständiger stationärer Behandlung bedürfen. Die genaue ärztliche Überwachung ist allerdings notwendig, um die klinisch-therapeutische Prüfung und spätere Auswertung optimal zu gestalten.

Zusammenfassung

Nach einleitender Darstellung der klinischen Erscheinungsformen der hepatocerebralen Degeneration und ihrer biochemischen Abnormitäten wird über 3 eigene Beobachtungen, das Ergebnis einer Familienuntersuchung mit Auffindung eines präklinischen Falles und die derzeitigen therapeutischen Möglichkeiten berichtet. Besondere Berücksichtigung fand dabei das *Penicillamin*, das zu einer weit stärkeren und anhaltenderen Cuprurese führt als z. B. British-Anti-Lewisit (BAL). Nach den bisherigen

* Hersteller: Distillers Company, Biochemicals, Liverpool.

Erfahrungen besitzt Penicillamin auch einen eindeutig besseren klinischen Effekt, der allerdings in einigen Fällen trotz ausgiebiger Cuprurese ausbleibt, ohne daß hierfür eine Erklärung gegeben werden kann. Trotzdem eine sich ausschließlich gegen die Kupferanhäufung im Organismus richtende Therapie wahrscheinlich nicht kausal ist, sind weitere Versuche mit Penicillamin aus ärztlichen und wissenschaftlichen Gründen angezeigt.

Literatur

[1] Bearn, A. G.: Amer. J. Med. **15,** 442 (1953). — [2] Bearn, A. G., and H. G. Kunkel: a) J. Lab. clin. Med. **45,** 623 (1955). — b) Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **7,** 147 ff. (1956). — [3] Bickel, H., F. C. Neale and G. Hall: Quart J. Med. N.S. **26,** 527 (1957). — [4] Bickel, H., H. E. Schultze, W. Grüther u. I. Göllner: Klin. Wschr. **34,** 961 (1956). — [5] Bishop, C., W. T. Zimdahl and J. H. Talbott: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **86,** 440 (1954). — [6] Boudin, G., et B. Pefin: Dégénérescence hepatolenticulaire. Paris: Masson & Cie 1959. — [7] Cartwright, G. E., R. E. Hodges, C. J. Gubler, J. P. Mahoney, K. Daum, M. M. Wintrobe and W. B. Bean: J. clin. Invest. **33,** 1487 (1954). — [8] Cumings, J. N.: Brain **71,** 410 (1948). — [9] Denny-Brown, D., and H. Porter: New Engl. J. Med. **245,** 871 (1951). — [10] Enger, E.: Acta med. scand. **163,** 121 (1959). — [11] Fister, W. P., J. E. Boulding and R. A. Baker: Canad. med. Ass. J. **78,** 99 (1958). — [12] Glazebrook, A. J.: Edinb. med. J. **52,** 83 (1945). — [13] Grüther, W.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **179,** 401 (1959). — [14] Haurowitz, F.: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **190,** 72 (1930). — [15] Kehrer, F.: Z. Neurol. **129,** 488 (1930). — [16] Lange, J.: Eisen, Kupfer und Eiweiß am Beispiel der Leberkrankheiten. Stuttgart: Thieme 1958. — [17] Luethy, F.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **123,** 101 (1931). — [18] Mandelbrote, B. M., M. W. Stanier, R. H. S. Thompson and M. N. Thrunston: Brain **71,** 212 (1948). — [19] Matthews, W. B., M. D. Milne and M. Bell: Quart. J. Med. **84,** 125 (1952). — [20] Osborn, S. B., and J. M. Walshe: Lancet **1958/I,** 70. — [21] Pope, C. G., and M. F. Stevens: Biochem. J. **33,** 1070 (1939). — [22] Ravin, H. A.: Lancet **1956/I,** 726. — [23] Rosenoer, V. M., and G. Franglen: Lancet **1959/II** 1163. — [24] Scheinberg, I. H., and D. Gitlin: Science **116,** 484 (1952). — [25] Schreier, K.: Die hepatolenticuläre Degeneration (Wilsonsche Krankheit). Hdb. Inn. Med. VII/2, S. 827 ff. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — [26] Seven, M. J., B. Kliman and R. E. Peterson: Amer. J. med. Sci. **237,** 49 (1959). — [27] Siemerlig, E., u. H. Oloff, H.: Klin. Wschr. **1,** 1087 (1922). — [28] Stokes, J. B., A. B. Beck, D. H. Curnow, J. G. Topliss and E. G. Saint: Aust. Ann. Med. **4,** 36 (1955). — [29] Strümpell, A.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **12,** 115 (1898). — [30] Uzman, L. L.: Amer. J. med. Sci **226,** 645 (1953). — [31] Walshe, J. M.: a) Quart. J. Med. **22,** 483 (1953). — b) Lancet **1956/I,** 25. — c) Amer. J. Med. **21,** 487 (1956). — d) A. M. A. Arch. intern. Med. **103,** 155 (1959). — [32] Walshe, J. M., and Coll.: Lancet **1960/I,** 188. — [33] Westphal, C.: Arch. Psychiatr. **14,** 87 (1883). — [34] Wilson, S. A. K.: Brain **34,** 295 (1921). — [35] Zimdahl, W. T., I. Hyman and W. F. Stafford: J. Lab. clin. Med. **43,** 774 (1954).

Privatdozent Dr. J. Lange, Medizinische Universitätsklinik, Bonn-Venusberg,
Dr. H. Hager, Universitäts-Kinderklinik, Köln-Lindenthal, Lindenburg

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 137—153 (1960)

Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. Karl Klinke)

Soziologische Untersuchungen über die Ursachen der Säuglingssterblichkeit im Ruhrgebiet*

V. Mitteilung

Stillen und künstliche Ernährung von jungen Säuglingen des Jahrgangs 1957 im Ruhrgebiet

Von

Jörn Gleiss

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 28. Januar 1960)

Die Einschätzung des Stillens für das Gedeihen des Säuglings ist starken Schwankungen unterworfen. Noch gegen Ende des 19. Jahrhunderts war die Mehrzahl ungestillter Kinder nicht am Leben zu erhalten. Demgegenüber gilt es mancherorts als rückständig, den Wert des Stillens vor der künstlichen Ernährung zu betonen. Bei Müttern und selbst bei Ärzten** wird durch Werbung und Massenmedia die Vorstellung begünstigt, daß das Stillen unmodern, entbehrlich und schadlos durch kunstvolle Präparate aus Kuhmilch zu ersetzen sei[30, 31]. Mit den „humanisierten" Milchen, in denen Eiweiß, Fett, Lactose und Salzgehalt mehr oder weniger der Frauenmilch angepaßt sind, wird der Stoffwechsel des Säuglings jedoch immer noch wesentlich stärker belastet als mit Muttermilch[26]. Diese Feststellung gilt besonders für die Mineralstoffe und, bei gesäuerter Milch, für die Säuren. Das ist für den jungen Säugling unerwünscht, weil dadurch eine Supermineralisation[23] hervorgerufen wird, worauf zum Teil die große Hydrolabilität und die verminderte Infektresistenz aller künstlich ernährten Säuglinge beruht. Hinzu kommt, daß der Kuhmilch Wuchsstoffe[7], Inhibine[28], Proteine[35] und Fermente fehlen, die in der Muttermilch enthalten sind. So überrascht es nicht, wenn immer noch von einer höheren Morbidität und vor allem einer höheren Mortalität ungestillter Kinder berichtet wird[3, 6, 15]. Aus Spanien wurde über eine Mortalität ungestillter Säuglinge von 13% gegenüber 1,75% gestillter Kinder berichtet[24].

* S. Fußnote Mitteilung I.

** So war z. B. ein Geburtshelfer fest davon überzeugt, es handele sich bei einer „humanisierten" Milch um natives Frauenmilchpulver. Damit wurde die Warnung de Rudders bestätigt, der diese Benennung als irreführend bezeichnet hat[25a].

Daneben soll an die Bindung zwischen Mutter und Kind durch das Stillen erinnert werden. Bei Ammenkindern war die oft starke Bindung an die Amme und die Entfremdung von der Mutter bekannt. Bei Erstgebärenden ist das Stillen von besonderer psychologischer Bedeutung. Ohne die sorgende Mutter gerät das neugeborene Kind auch heute noch in Lebensgefahr: kindlicher und mütterlicher Körper sind in ihrem wechselseitigen Verhalten aufeinander angepaßt wie „Schlüssel und Schlüsselloch"[21]. Und nicht zuletzt fördert das Stillen die rasche Rückbildung des puerperalen Uterus.

Exakte Daten über die gegenwärtige Stillhäufigkeit und -dauer sind spärlich; Mitteilungen aus geburtshilflichen Kliniken umfassen nur die ersten 6—10 Lebenstage. Von etwa 12000 Säuglingen wurden (nach Feststellungen der Mütterberatungsstellen) in Rostock 30% 2 Monate voll gestillt; am häufigsten wurde am Ende des 2. Lebensmonats abgestillt[32]. Berufstätige wie nicht arbeitende Mütter stillten gleich unzureichend. Für Schweden wird zwar für die Jahre 1944—1953 eine erheblich höhere Stillhäufigkeit angegeben; aber auch dort wurde ein Rückgang des Anteils der 6 Monate voll gestillten Säuglinge von 43 auf 33% beobachtet[29*]. Die Ursachen für diesen allgemeinen Rückgang des Stillwillens sind zahlreich. Änderungen in der sozialen Struktur einer Bevölkerung, ihrer Erziehung und Rassen beeinflussen den Stillwillen Erstgebärender mehr als das Alter der Mutter und der Wille zum Kinde[27]. Frauen, die selbst als Kind gestillt wurden, stillen häufiger als solche, die nicht gestillt wurden[34]. Die rasche Zunahme klinischer Entbindungen scheint am Rückgang der Stilldauer beteiligt zu sein, wobei neben echten Stillhindernissen psychologische Momente eine Rolle spielen: als solche werden die Zeitnot[8] von Müttern und Personal und die verminderte Ausdauer beim Ingangkommen der Milchsekretion angeführt[30, 31] sowie die Möglichkeit, in die bequemere und (anfänglich oft kostenlose**) künstliche Ernährung auszuweichen[17].

Im Rahmen der Untersuchungen über die Säuglingssterblichkeit im Ruhrgebiet war es möglich, Unterlagen über die Dauer des Stillens sowie der künstlichen Ernährung in Beziehung zu einer Reihe soziologischer und ärztlicher Gesichtspunkte bei etwa 1000 Müttern zu gewinnen. Hier werden die Angaben der Mütter überlebender Säuglinge ausgewertet, da von den verstorbenen Säuglingen mehr als $^1/_3$ starb, bevor die Laktation bei der Mutter einsetzen konnte. Methodik und Material sind in Mitteilung I näher beschrieben. Über den repräsentativen Charakter der Untersuchung finden sich in den vorhergehenden Mitteilungen I—III zahl-

* Bis 1959 auf 20—30% abgesunken[16a].

** So erhielten von 1904 nordamerikanischen Kliniken mit Entbindungsstationen für die Ernährung von 2225670 Neugeborenen 1738 (!) ihre Milch- oder Kohlenhydratpräparate zur künstlichen Ernährung kostenlos vom Hersteller[17].

reiche Hinweise. Für diese Mitteilung sollen die für die Beurteilung des Stillens wichtigsten Daten kurz angeführt werden:

Das Durchschnittsalter der Mütter lag bei 25 Jahren; 30% waren jünger als 22, 30% älter als 28 und 10% älter als 32 Jahre. 98% waren verheiratet, je 1% ledig oder geschieden. 75% stammten aus Westdeutschland, 65% waren im Krankenhaus entbunden worden. Knapp $^1/_3$ aller Mütter lebender Säuglinge war während der Schwangerschaft berufstätig (28%), davon hatten aber weniger als die Hälfte (10%) die Berufsarbeit nach der Geburt des Kindes wieder aufgenommen. In 96% aller überlebenden Säuglinge wurde das Kind von der Mutter, in je 1% vom Vater oder von fremder Hand versorgt und in 7% wurde die Großmutter in die Pflege des Kindes eingeschaltet.

Das mittlere Geburtsgewicht der Kinder lag bei 3,3 kg (6% wogen weniger als 2,5 kg, 6% mehr als 4,5 kg). Bei 38% der Mütter stammte das Kind aus der 1., bei 30% aus der 2. und bei 15 bzw. 8% aus der 3. und 4. Schwangerschaft. Das mittlere Monatseinkommen der Familien lag knapp unter 500 DM, 1% verdienten weniger als 250 DM, 8% mehr als 800 DM pro Monat. In $^1/_3$ aller Fälle war der Familienvater im Bergbau tätig, 55% waren Facharbeiter, 17% der Ehemänner waren Arbeiter, 21% Beamte und Angestellte, 2% gehörten freien und akademischen Berufen an. 88% der Mütter hatten die Volksschule, 1% die Hilfsschule besucht und 9% die höhere Schule ohne, 2% mit Abitur beendet. Bei $^2/_3$ der Mütter war das Kind erwünscht, jeder 6. Mutter war das Kind zum Zeitpunkt der Befragung nur bedingt oder nicht erwünscht, wobei wirtschaftliche Gründe die Hauptrolle spielten. Die mittlere Raumzahl pro Familie betrug $2^1/_2$ Räume.

Der Wortlaut der Fragen wird bei den einzelnen Punkten mitgeteilt; Prozentzahlen sind abgerundet, Fallzahlen pro Gruppe durch F gekennzeichnet.

Ergebnisse

Sie werden in 2 Abschnitten mitgeteilt. In Teil A sind die Fragen und Antworten zusammengefaßt; in Teil B werden die Beziehungen des Stillens zu soziologischen Faktoren untersucht.

A.

1. Dauer und Häufigkeit des Stillens. *a) „Konnten Sie ihr Kind stillen?“:* 82% der Mütter bejahten diese Frage (s. Abb. 1). Von den Müttern, die diese Frage bejahten, hatte jede 4. vollgestillt und anschließend ganz auf Nahrungen aus Kuhmilch umgesetzt. $^2/_3$ stillten erst voll, dann etwa zur Hälfte, 17% stillten von Anfang an nur zur Hälfte (Zwiemilchernährung).

b) „Wie lange konnten Sie ihr Kind stillen?“ 14% der Mütter stillten weniger als 4, 20% zwischen 4 und 8, 18% zwischen 8 und 16 Wochen und 13% länger als 4 Monate. Etwa jede 4. Mutter stillte länger als 3 Monate; jeder 50. Säugling wurde bis zum Übergang auf Breinahrung voll gestillt, erhielt also niemals die Flasche. Die Stilldauer war bei $^1/_{10}$ aller Mütter durch Erkrankungen begrenzt. Die mittlere Stilldauer betrug 8 Wochen (s. a. Erkrankungen im Wochenbett; s. Abb. 2).

2. Kenntnisse über Ernährung und Pflege des Säuglings. *a)* *„Wo haben Sie gelernt, wie man ein Kind pflegt und ernährt?“* Etwa die Hälfte der Mütter hat die Kenntnisse im Elternhaus gewonnen (s. Tabelle 1); jede 3. Mutter berichtet über Kurse, Bücher, berufliche Erfahrungen oder ärztliche Beratung als Quelle ihrer Kenntnisse. 11% machten dazu keine Angaben. Insgesamt zeigten sich $^4/_5$ aller Mütter mehr oder weniger unterrichtet; 18% hatten nie etwas darüber gehört.

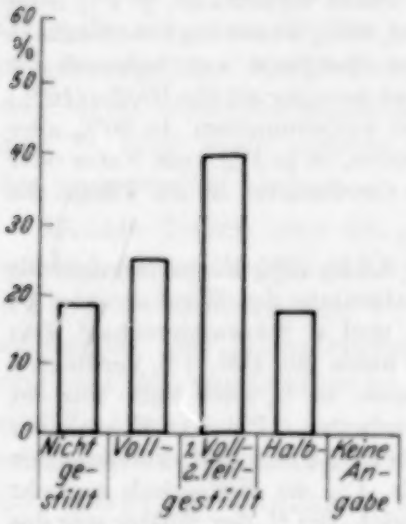


Abb. 1. Häufigkeit des Stillens auf Grund einer Repräsentativumfrage bei 487 Müttern in 5 Städten des Ruhrgebietes

b) *„Wurden Sie im Krankenhaus zum Stillen angehalten?“* Diese Frage wurde von 97% im Krankenhaus entbundener Mütter bejaht.

3. Stillhindernisse. Gefragt wurde nach Erkrankungen im Wochenbett. Von 11% aller Mütter wurde eine Mastitis angegeben, 8% hatten andere fieberhafte Erkrankungen einschließlich Grippe und Abscesse durchgemacht, die zum Abstillen oder zum Abkürzen des Stillens zwangen. Etwa jede 6. Mutter war also infolge einer fieberhaften Erkrankung nicht in der Lage, ihr Kind ausreichend lange zu stillen.

Tabelle 1. *Herkunft von Kenntnissen über Ernährung und Pflege des Säuglings*

Herkunft von Kenntnissen über Pflege und Ernährung des Säuglings	Häufigkeit in Prozent
Von der Mutter, im Elternhaus, von Verwandten	40
Aus eigener Erfahrung	12
Durch ärztliche Beratung, fachliche Beratung oder Information, im Krankenhaus	9
Aus Büchern, Broschüren	9
Mütterschulung in engerem Sinne	7
Durch Schule, Lehrer, Praktikum	7
„Von niemand“*	7
Aus eigener, beruflicher Erfahrung	5
Von Bekannten, Nachbarn	1
Keine Angaben	11
	108**

* Einzelkommentare: „Gar nicht“ (35 mal), nicht gelernt (5mal), bei niemand (3mal), das weiß man doch so (2mal), hab ich von mir aus gemacht (2mal), hatte keine Gelegenheit (2mal). — Je 1mal: nirgends, bei keinem, hielt ich nicht für nötig, nie davon gehört, ach das weiß und kann man doch, hatte aus beruflichen Gründen keine Zeit, wenn sie da sind, lernt man's schon, wußte nichts davon, keine Zeit.

** Mehr als 100%, da Mehrfachnennungen.

4. Die künstliche Ernährung. *a) „Welche Milch haben Sie gefüttert?"* Die Antworten ergaben, daß jede 3. Mutter bald nach der Geburt bzw. nach dem Abstillen eine aus „Frischmilch" zubereitete Kuhmilch-

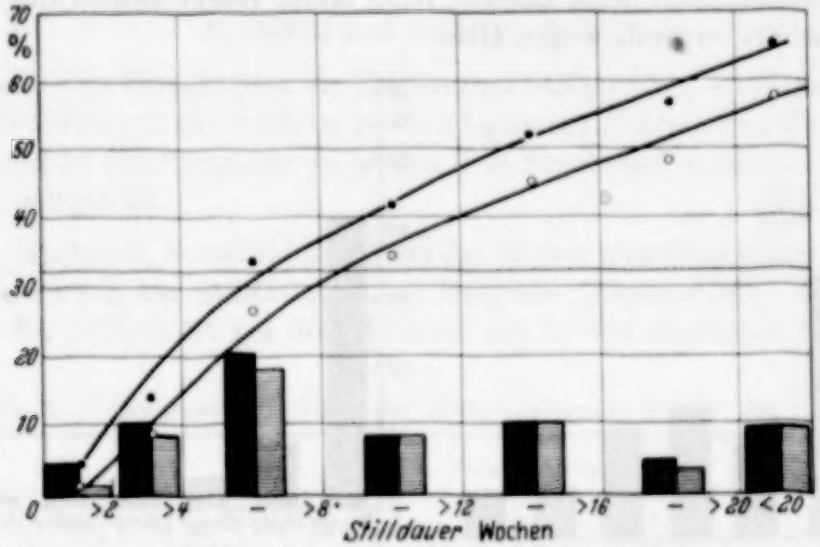


Abb. 2. Stilldauer in Wochen bei 487 Müttern (= 100 %). Schwarze Säulen: vollgestillt schraffiert: etwa zur Hälfte gestillt (Zwiemilch). ● Summenprozentkurve der Vollgestillten ○ Summenprozentkurve der Zwiemilchernährten

mischung gefüttert hat (40%). Nahezu die Hälfte aller Mütter verwendete aus Milchpulverpräparaten zubereitete Milch. Unter diesen stand gesäuerte Zweidrittelmilch wie Pelargon oder Aletemilch an erster Stelle (42%* von 478); süße Milchen wie Humana (4%), aus Vollmilchpulver (2%) oder Buttermilch (1%) werden seltener gefüttert. Jede 7. Mutter (14%) benutzte evaporierte Dosenmilch zur Herstellung der Milchmischung. Bei der letzten Gruppe „Andere" handelt es sich überwiegend um Frischmilchzubereitungen, bei denen der Zusatz des 2. Kohlenhydrates näher definiert war (s. Abb. 3).

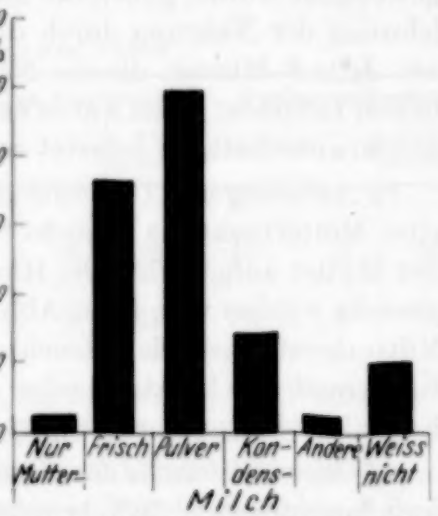


Abb. 3. Nach dem Abstillen gefütterte Milch aus Kuhmilchzubereitungen. 100 % = 487 n

b) „Mußten Sie die Milch häufig wechseln?" $^4/_5$ aller Mütter (84%) war bei der einmal gewählten Milch geblieben. Als Gründe für einen Wechsel der Milch wurde angegeben: Nahrung wurde nicht vertragen (7%), aus finanziellen Gründen (2%); je 1% aller Mütter berichtete uns, gewechselt zu haben, weil die Nahrung nicht genommen worden sei, auf ärztliche Anordnung oder

* Je 21 %.

aus anderen Gründen. Die Kommentare zu dieser Frage lauten: Kind wurde nicht satt (4mal), Nahrung nach dem 3. Lebensmonat nicht ausreichend (2mal), je 1mal: das Kind wurde von Milupa zu dick, Mutter konnte Frischmilch nicht kühlen, Kind sollte Kostveränderung haben, Milchgeschäft zu weit, wegen Hitze.

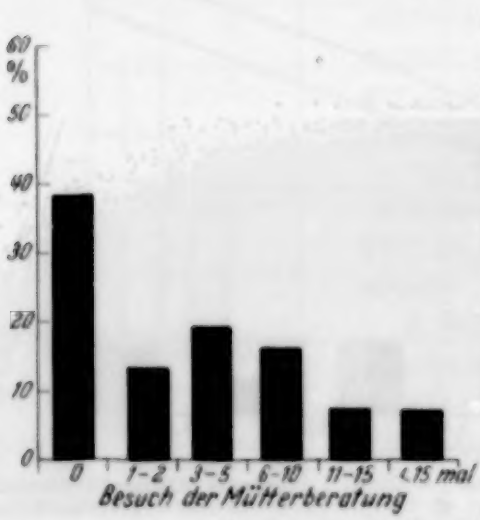


Abb. 4

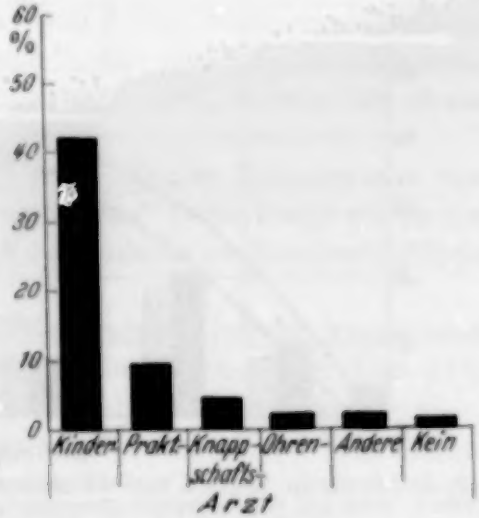


Abb. 5

Abb. 4. Besuch der Mütterberatung. 100% = 487 n
Abb. 5. Die bei Erkrankungen der Kinder aufgesuchten Ärzte. 100% = 487 n

Bei mehr als der Hälfte aller Kinder, bei denen die Nahrung häufiger gewechselt wurde, gaben die Mütter Unverträglichkeit der Nahrung, Ablehnung der Nahrung durch das Kind oder Wechsel auf ärztlichen Rat an. Jede 8. Mutter, die die Nahrung wechselte, tat das aus wirtschaftlichen Gründen. Meist waren es Mütter, die durch den Kauf einer Pulvermilch wirtschaftlich belastet wurden.

c) Anleitung und Überwachung der künstlichen Ernährung: „Haben Sie eine Mütterberatung besucht?" Die Mütterberatung wurde von 62% der Mütter aufgesucht. Die Häufigkeit, mit der die Mütterberatung aufgesucht worden war, kann Abb. 4 entnommen werden. Mütter, die keine Mütterberatungsstelle aufsuchten, gaben u. a. an, sie konsultierten einen Kinderarzt zur Beratung oder sie fürchteten für ihr Kind den zu engen Kontakt mit anderen Kindern.

d) Gewichtskontrolle des Kindes: „Wurde das Gewicht des Kindes laufend kontrolliert?" 76% beantworteten die Frage mit ja, 23% mit nein.

e) Ärztliche Betreuung des Kindes bei Erkrankungen: „Durch wen haben Sie sich bei Erkrankungen des Kindes beraten lassen?" (S. Abb. 5.)

Etwas mehr als die Hälfte (59%) der lebenden Säuglinge war ein- oder mehrmals bis zum Zeitpunkt der Befragung erkrankt. In $^2/_3$ der Fälle suchten die Mütter einen Kinderarzt auf (s. Abb. 5). Das restliche

Drittel verteilt sich auf praktische Ärzte (9%), Knappschaftsärzte und andere. Die Bereitschaft der Mütter, sich im Falle einer Erkrankung des Kindes fachlich beraten zu lassen, ist groß.

B. Stillen und soziologische Faktoren

Nach dem Bericht über die Fakten zum Stillproblem wird nun versucht, die Beziehungen des Stillens zu soziologischen Faktoren und solchen der Morbidität der Säuglinge zu klären. Die Ergebnisse werden in Tabellenform mitgeteilt.

1. Herkunft, Schulbildung, Alter der Mutter und Einstellung zum Kind in Beziehung zur Stilltätigkeit. *a) Herkunft (geographisch).* Die Häufigkeit des Stillens ist bei den Müttern, die in den deutschen Ostgebieten

Tabelle 2. *Geographische Herkunft der Mutter.* Absolute Zahlen der Gruppe in (F)

Mutter des Kindes geboren bzw. zugezogen	Gestillt		Wochen vollgestillt			Wochen teilgestillt bis etwa zur Hälfte		
	ja	nein	4—>8	8—>12	12 u. mehr	4—>8	8—>12	12 u. mehr
Im Ruhrgebiet geboren (301 F)	80	20	21	6	23	19	6	22
Aus anderen Gebieten der BRD zugezogen (92 F) .	80	20	15	11	25	15	11	17
Aus Ostdeutschland und Ausland zugezogen (94 F)	90	10	17	13	24	17	11	23

Tabelle 3. *Schulbildung und Stillen*

Schulbildung der Mutter	Gestillt		Wochen vollgestillt			Wochen teilgestillt		
	ja	nein	4—>8	8—>12	12 u. mehr	4—>8	8—>12	12 u. mehr
Volksschule und Hilfsschule (433 F)	83	17	19	9	24	19	8	22
Höhere Schule mit und ohne Abitur (53 F) . .	77	23	23	8	19	15	8	19

aufwuchsen, etwas größer als bei denen, die ihre Jugend in Westdeutschland verlebten. Der Unterschied verwischt sich schon in den ersten Wochen; mit Beginn des 2. Lebensmonats sind keine Unterschiede mehr nachweisbar. Mütter aus dem Ruhrgebiet verhalten sich bezüglich des Stillens in der gleichen Weise wie solche, die aus den übrigen Gebieten Westdeutschlands in das Ruhrgebiet eingewandert sind.

b) Schulbildung. Häufigkeit und Dauer des Stillens sind bei den Müttern mit höherer Schulbildung etwas geringer als bei den Müttern mit Volksschulbildung.

c) Alter der Mutter. Die Stilltätigkeit nimmt mit steigendem Alter bei der Entbindung von 93% bei 20—22jährigen ab auf 74% bei 35jährigen Müttern. Der Anteil der 12 Wochen und länger Vollstillenden nimmt von 16% bei 20—22jährigen zu auf 29% bei 26—28jährigen Müttern; der Ausgangswert von 16% wird bei 32—34jährigen wieder erreicht. Bei den jüngeren Müttern ist der Anteil der 12 Wochen und mehr zwiemilchnährenden Mütter etwas größer als in den höheren Altersstufen.

Tabelle 4. *Alter der Mutter bei der Entbindung in Beziehung zum Stillen*

Alter der Mutter (Jahre) bei der Entbindung	Gestillt		Wochen vollgestillt			Wochen teilgestillt		
	ja	nein	4—>8	8—>12	12 u. mehr	4—>8	8—>12	12 u. mehr
19—19 (14 F)	11 F	3 F	—	—	—	—	—	—
20—22 (75 F)	93	7	22	15	16	22	5	26
23—25 (113 F)	84	16	17	7	26	17	6	23
26—28 (97 F)	79	21	14	7	29	20	7	20
29—31 (72 F)	85	15	22	6	26	19	10	24
32—34 (61 F)	75	25	26	8	16	21	3	16
35 und darüber (55 F) . .	74	26	18	5	24	7	20	24

Tabelle 5. *Stilltätigkeit und Einstellung der Mutter zum Kind*

Einstellung zum Kind	Gestillt		Wochen vollgestillt			Wochen teilgestillt		
	ja	nein	4—>8	8—>12	12 u. mehr	4—>8	8—>12	12 u. mehr
Kind bejaht (313 F) . . .	82	18	16	9	25	19	9	23
Kind von allen Mitgliedern oder einem Teil der Familie abgelehnt oder nicht erwünscht (174 F)	78	22	24	7	20	16	11	25

d) Stilltätigkeit und Einstellung zum Kind. Die Stilltätigkeit ist nach Häufigkeit und Dauer bei den vollgestillten Kindern, die von ihren Müttern bejaht wurden, etwas größer als in der 2. Gruppe der Tabelle 5. Bei Zwiemilchernährten läßt sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen feststellen.

2. Die Stilltätigkeit in Beziehung zur ökonomischen und beruflichen Situation der Familie. *a) Stillen und Familieneinkommen.* In den Familien mit einem Pro-Kopf-Einkommen unter 100—199 DM monatlich bestehen keine Unterschiede bezüglich der Stillhäufigkeit. Kleinere Abweichungen bestehen in der Dauer des Stillens. Ab 200 DM Pro-Kopf-Einkommen der Familie sinken Stillfrequenz und -dauer ab.

b) Stillen und Wohnungssituation der Familie. In engen Wohnungen wird etwas häufiger gestillt. Stilldauer bei Vollgestillten liegt niedriger

als diejenige bei Teilgestillten. Noch deutlicher wird die Beziehung zum sozialen Status in Tabelle 8.

c) Stillen und berufliche Situation der Ehemänner. Stillhäufigkeit und -dauer nehmen mit dem Ansteigen der sozialen Lage ab. Die Abschnitte

Tabelle 6. *Das Pro-Kopf-Einkommen der Familie und die Stilltätigkeit der Mutter*

Monatliches Pro-Kopf-Einkommen der Familie (DM)	Gestillt		Wochen vollgestillt			Wochen teilgestillt		
	ja	nein	4—>8	8—>12	12 u. mehr	4—>8	8—>12	12 u. mehr
Bis 100 (114 F)	83	17	24	6	25	12	8	28
101—149 (153 F)	83	17	20	8	21	24	9	19
150—199 (131 F)	83	17	17	9	27	20	5	22
200 DM und mehr (59 F) .	78	22	17	9	15	10	12	17
Keine Angaben (30 F) . .	24 F	6 F						

Tabelle 7. *Wohnraum und Stillen*

Relation Personen/Wohnräume	Gestillt		Wochen vollgestillt			Wochen teilgestillt		
	ja	nein	4—>8	8—>12	12 u. mehr	4—>8	8—>12	12 u. mehr
Weniger Personen als Wohnräume (27 F) . .	20 F	7 F	5 F	3 F	4 F	5 F	—	7 F
Ebensoviel Personen wie Wohnräume (123 F) . .	80	20	15	7	29	19	6	18
Mehr Personen als Wohnräume (337 F)	84	16	21	8	23	18	10	23

Tabelle 8. *Stillen und Berufe der Ehemänner*

Berufliche Stellung des Ehemanns	Gestillt		Wochen vollgestillt			Wochen teilgestillt		
	ja	nein	4—>8	8—>12	12 u. mehr	4—>8	8—>12	12 u. mehr
Freie Berufe, Angestellte, Beamte (124 F)	77	23	19	6	22	23	6	17
Facharbeiter (265 F) . .	85	15	20	12	22	17	9	23
Arbeiter (85 F)	86	14	19	2	29	18	11	25
Übrige (13 F)								

a—c in den Tabellen 6—8 ergeben also: Mit steigendem Wohlstand nimmt die Neigung (und Fähigkeit?) zum Stillen ab.

d) Stillen der Mütter und die Beschäftigung der Ehemänner im Bergbau. Die Stillhäufigkeit der Mütter ist unabhängig von einer Beschäftigung der Ehemänner im Bergbau. Die Still*dauer* von Frauen, deren Männer im Bergbau beschäftigt sind, ist kürzer als diejenige von Ehefrauen nicht im Bergbau Tätiger.

3. Die Stilltätigkeit in Beziehung zur beruflichen und gesundheitlichen Lage von Mutter und Kind. *a) Berufstätigkeit während der Schwangerschaft und Stillen.* Es läßt sich kein Einfluß der Berufstätigkeit während der Schwangerschaft auf die Häufigkeit und Dauer des Stillens der Mütter erkennen.

Tabelle 9. *Tätigkeit der Ehemänner im Bergbau und Stillwillen der Mütter* (nur Arbeiter und Facharbeiter)

Tätigkeit des Ehemanns im Bergbau	Gestillt		Wochen vollgestillt			Wochen teilgestillt		
	ja	nein	4—>8	8—>12	12 u. mehr	4—>8	8—>12	12 u. mehr
Ehemann im Bergbau tätig (151 F)	85	15	19	7	21	18	7	19
Nicht im Bergbau tätig (199 F)	85	15	20	11	26	16	11	27

Tabelle 10. *Berufstätigkeit werdender Mütter und Stillen*

Mutter während der Schwangerschaft berufstätig	Gestillt		Wochen vollgestillt			Wochen teilgestillt		
	ja	nein	4—>8	8—>12	12 u. mehr	4—>8	8—>12	12 u. mehr
Ja (135 F)	84	16	18	11	25	18	6	22
Nein (352 F)	82	18	20	7	23	18	9	22

Tabelle 11. *Die ärztliche Betreuung werdender Mütter und Stillen*

Arzt wurde während der Schwangerschaft aufgesucht	Gestillt		Wochen vollgestillt			Wochen teilgestillt		
	ja	nein	4—>8	8—>12	12 u. mehr	4—>8	8—>12	12 u. mehr
0 (66 F)	79	21	17	8	24	17	11	20
1—2mal (170 F).	83	17	21	9	23	20	7	19
3mal und häufiger (231 E)	82	18	20	8	24	18	8	24

b) Ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und Stillen. Die Häufigkeit vorgeburtlicher Betreuung durch einen Arzt läßt keinen sicheren Einfluß auf die spätere Stilltätigkeit erkennen.

c) Der Einfluß vom Ort der Geburt auf die spätere Stilltätigkeit. Hier werden deutliche Beziehungen sichtbar. Die Häufigkeit des Stillens ist bei Müttern, die in Krankenhäusern und Kliniken entbunden wurden, am niedrigsten, am *höchsten* bei Hausentbindungen mit ärztlichem Beistand. Die Dauer, während der vollgestillt wurde, liegt bei den Hausentbindungen mit ärztlichem Beistand am höchsten, bei Hausentbindungen ohne ärztlichen Beistand am niedrigsten. Die Dauer der Zwiemilchernährung liegt bei Müttern mit Hausentbindung — unabhängig vom ärztlichen Beistand — deutlich über derjenigen von Müttern, die in Kliniken entbunden haben.

d) Der Einfluß des Stillens auf die Morbidität. Ein sicherer Einfluß von Stillhäufigkeit und -dauer auf die Morbidität der Säuglinge ließ sich nicht nachweisen. Allerdings wurde jede Erkrankung unabhängig vom Schweregrad einbezogen.

Tabelle 12. *Ort der Geburt und Stillen* [9]

Die Entbindung fand statt in	Gestillt		Wochen vollgestillt			Wochen teilgestillt		
	ja	nein	4—>8	8—>12	12 u. mehr	4—>8	8—>12	12 u. mehr
Klinik oder Entbindungsstation (317 F)	78	22	16	8	23	19	8	20
Haus, mit ärztlichem Beistand (68 F)	91	9	12	11	34	13	8	25
Haus, ohne ärztlichen Beistand (99 F)	90	10	34	6	19	20	8	27

Tabelle 13. *Morbidität und Stillen*

Krankheitshäufigkeit	Gestillt		Wochen vollgestillt			Wochen teilgestillt		
	ja	nein	4—>8	8—>12	12 u. mehr	4—>8	8—>12	12 u. mehr
Nein (201 F)	80	20	18	7	25	20	9 F	22
1mal (175 F)	87	13	17	3	22	16	10 F	25
2mal und mehr (111 F) .	78	22	21	4	22	15	9	22

Tabelle 14. *Art der Erkrankung in Beziehung zum Stillen*

Kind erkrankte an	Gestillt		Wochen vollgestillt			Wochen teilgestillt		
	ja	nein	4—>8	8—>12	12 u. mehr	4—>8	8—>12	12 u. mehr
Krankheiten der oberen Luftwege (140 F) . . .	82	18	20	7	26	16	6	26
Verdauungs- u. Ernährungsstörungen (73 F) .	82	18	15	7	24	15	8	17
Andere innere Erkrankungen, Infektionen, Otitis, Krämpfe (136 F) . . .	90	10	17	11	14	17	9	15
Anderes, Operationen, Mißbildungen (31 F) . . .	(65)	(35)	(13)	(6)	(19)	(6)	(6)	(10)

e) Die Art der Erkrankung in Beziehung zum Stillen. Zwischen den beiden ersten Gruppen der Tabelle 14 bestehen bezüglich der Häufigkeit des Stillens und der Zeit des Vollstillens keine Unterschiede. Wohl aber ist die Periode der Zwiemilchernährung bei Säuglingen mit Verdauungs- und Ernährungsstörungen deutlich kürzer als bei solchen mit Krankheiten der oberen Luftwege. In der 3. Gruppe („Andere innere Erkrankungen") wurden die Kinder zunächst häufiger gestillt, jedoch deutlich

früher abgestillt als in den vorangehenden Gruppen. Die letzte Gruppe ist für eine statistische Auswertung zu klein, weshalb die Prozentzahlen eingeklammert wurden. Es hat den Anschein, als ob die kurzgestillten Säuglinge eine höhere Morbidität an bakteriellen Infektionen aufweisen als die länger gestillten Kinder.

Besprechung der Ergebnisse

Der relativ hohe Anteil anfänglich stillfähiger Mütter geht aus den Untersuchungen deutlich hervor: 82% konnten kürzere oder längere Zeit stillen. Das deckt sich damit, daß 97% der in Anstalten entbundenen Mütter nach eigener Mitteilung zum Stillen angehalten wurden. Der Stillwille wird aber durch verschiedene Einflüsse vermindert. So hatte jede 10. Mutter eine fieberhafte Brustentzündung, jede 8. andere fieberhafte Erkrankungen nach der Entbindung durchgemacht. In gleicher Richtung bewegt sich die Feststellung, wonach die Stillhäufigkeit und -dauer der in Kliniken entbundenen Mütter unter derjenigen zu Hause entbundener Mütter liegt. Die Differenz läßt sich nicht allein mit dem Auftreten von Stillhindernissen durch Hospitalinfektionen erklären. Offenbar spielen weitere Faktoren wie unzureichende psychische und physikotherapeutische Vorbereitung vor der Entbindung, stillwidrige Kost mancher Krankenhäuser, Zeitmangel und die Möglichkeit, in künstliche Ernährung auszuweichen, eine zusätzliche Rolle.

Zwischen der sozialen Situation der Mütter und dem Stillen ließen sich Beziehungen deutlich machen. Parallel der besseren Schulbildung, der Einstellung zum Kind, der ökonomischen Lage und Wohndichte sowie den höher bezahlten Berufen der Ehemänner war ein Absinken der Stilltätigkeit mit dem Anstieg auf der sozialen Stufenleiter nachweisbar. Die Tätigkeit der Ehemänner im Bergbau machte in Bezug auf die Stilldauer ihrer Frauen insofern eine Ausnahme, als die Mütter dieser Gruppe etwas früher abstillten als Frauen von nicht im Bergbau tätigen Arbeitern und Facharbeitern. Berufstätigkeit und ärztliche Beratung während der Schwangerschaft hatten keinen erkennbaren Einfluß auf die Stilltätigkeit. Die Gruppe der nach der Geburt des Kindes erneut arbeitenden Mütter war zu klein, um Schlüsse auf die Beziehungen zwischen Berufstätigkeit und Stillen ziehen zu können. Große Unterschiede zwischen beiden Gruppen scheinen jedoch nicht zu bestehen; das stimmt mit den Feststellungen anderer Untersucher überein[10, 32].

Der Einfluß des Alters der Mutter bei der Entbindung auf die Stilltätigkeit war deutlich nachweisbar: die höchste Stillfrequenz weisen die 20—22jährigen Mütter auf; sie stillen aber nicht solange wie die älteren Mütter. Die erwarteten Zusammenhänge zwischen Morbidität und Stillen waren bei dieser summarischen Aufgliederung nicht eindeutig bestimmbar. Bei den etwa zur Hälfte gestillten Säuglingen, die an Ernährungs-

störungen erkrankten, ist der Anteil der früh Abgestillten deutlich größer als bei den an Krankheiten der Atemwege Erkrankten. Vermutlich ist die Morbidität in dieser Form als Maßstab für den Wert des Stillens weniger brauchbar als die Mortalität. Immerhin fällt eine kürzere Stilldauer bei Säuglingen mit überwiegend bakteriellen Infektionen auf.

Die künstliche Ernährung überlebender Säuglinge wurde von fast der Hälfte aller Mütter mit gesäuerter Trockenmilch durchgeführt; damit ist der Anteil der Frischmilch an der Säuglingsernährung bereits überflügelt. Im Vordringen ist jetzt auch bei uns die künstliche Ernährung mit evaporierter Milch: jede 7. Mutter ernährt damit ihren Säugling. Diese Ernährungsform war lange bekannt; sie wurde aber in der Vergangenheit von weniger als 1% angewandt. Nach 1945 setzte eine intensive Werbung ein, die eine überraschende Zunahme der Ernährung mit evaporierter Milch erzielte.

Höchst bemerkenswert sind neue amerikanische Untersuchungen über eine grundlegende Änderung des Stillwillens bei Erstgebärenden. Es ließ sich nämlich zeigen, daß an der Spitze der sozialen Pyramide die Stillfreudigkeit wieder zunimmt: höhere soziale Klasse und höheres Einkommen begünstigen das Stillen, der Ort der Entbindung übt keinen Einfluß mehr aus: „New practise begin at the top of the social pyramid and filter down to the lower strata. Such a process, if verified, would have important consequences for community health education"[27]. Damit scheinen die bei uns noch wirksamen negativen Einflüsse auf das Stillen zumindest im Bereich einer wohlhabenden amerikanischen Großstadt mit hohem Lebensstandard weitgehend abgeschwächt oder überwunden zu sein. Die von uns beschriebene Beziehung zwischen Anstieg in der sozialen Schicht und dem Absinken des Stillwillens entspricht genau dem für Boston beschriebenen Verhalten der Jahre um 1930[27]. Die Tatsache, daß überhaupt eine Umkehr des Verhaltens an der Spitze der sozialen Pyramide beobachtet wurde, läßt es möglich erscheinen, daß auch bei uns auf längere Sicht breitere Schichten ihren Stillwillen wiedergewinnen.

An Folgerungen ergeben sich: 1. Stillwillen und mehr noch die Stilldauer sind beeinflußbar. Die Vorbereitung der Mutter auf das Stillen sollte noch während der Schwangerschaft erfolgen. Neben einer physikotherapeutischen Prophylaxe der Brust soll die werdende Mutter durch konsequente Beratung auf die Bedeutung des Stillens für sich und das Kind hingewiesen werden[1, 32].

2. Bei dem großen Einfluß des Krankenhauses auf die Stilldauer ist eine Änderung des bisherigen Verfahrens erforderlich. Überbelegung und Bettenmangel und deren ernste Folgen auf Wöchnerinnen- und Neugeborenenstationen müssen beseitigt werden. Damit läßt sich die Häufigkeit des durch Mastitiden erzwungenen Abstillens[11] wirksam vermindern.

Dem Staphylokokkenhospitalismus muß durch Beachtung größter Sauberkeit[12] auch an kleinen und mittleren Entbindungsstationen und durch Isolierung von Wöchnerinnen und Neugeborenen mit Staphylokokkenerkrankungen[25] vorgebeugt werden. Bei Neubauten muß den modernen Gesichtspunkten über Lage, Größe, personelle Besetzung und technische Ausstattung von Stationen für Wöchnerinnen und Neugeborene[5] mehr Beachtung geschenkt werden. Staatliche Subventionen und die Berechtigung zur Ausbildung von Ärzten, Hebammen und Schwestern sollten nur mehr Häuser erhalten, in denen bestimmte Forderungen für die Errichtung und den Betrieb solcher Stationen erfüllt werden. Diese Beihilfen könnten gestaffelt werden mit dem Ziel, auch kleinen und mittleren Krankenhäusern einen Anreiz zur Schaffung optimaler Bedingungen auf Entbindungsstationen zu geben.

Die Ernährung von Neugeborenen auf Entbindungsstationen sollte ausschließlich auf Anordnung eines in der Säuglingsernährung erfahrenen Arztes erfolgen. Bevor ein Kind abgestillt und auf künstliche Ernährung umgesetzt wird, müssen sich Geburtshelfer und Pädiater davon überzeugt haben, daß alle Mittel erschöpft sind, eine ausreichende Laktation in Gang zu bringen*. Ursachen und Umstände, die zu einer Verminderung der Milchsekretion führen, müssen geklärt und Rhagaden rechtzeitig erkannt und behandelt werden. Der Zeitpunkt des Abstillens wird allein durch den Arzt bestimmt; er muß wissen, daß Pflegepersonal, Hebammen und nicht selten auch die Krankenhausverwaltungen aus wirtschaftlichen Überlegungen an der zeitfordernden Pflege der Laktation nicht immer interessiert sind und gern auf die häufig kostenlos gelieferten Milchpräparate zurückgreifen. Der Hinweis auf die mühelosere künstliche Ernährung ist dem Stillwillen nicht eben förderlich: Einflüsse, die auf die Mutter in einer Wöchnerinnenstation einwirken, bestimmen wesentlich die Dauer des Stillens.

3. Bei den voll- oder mindestens zur Hälfte stillenden Müttern soll der gesetzliche Wochenurlaub auf 4 Monate verlängert werden. Dagegen ist es wenig sinnvoll, diese Verlängerung unabhängig von der Stilltätigkeit vorzunehmen, da zwischen der Stilleistung berufstätiger und nicht berufstätiger Mütter keine großen Unterschiede zu bestehen scheinen[10, 32]. Alle Möglichkeiten, den Müttern das Stillen zeitlich und wirtschaftlich zu erleichtern, müssen genutzt werden, evtl. auch durch Stillprämien. Dem frühen Abstillen in der 4.—6. Woche ist durch überzeugende Darstellung der Vorzüge des Stillens bis zum Ende des 1. Trimenons zu begegnen.

Werdende und tätige Ärzte, Hebammen, Schwestern und Familienfürsorgerinnen müssen eingehend über die Physiologie und Förderung

* Nach neuen Untersuchungen scheinen intranasale Gaben von 5 IE Oxytocin mittels Wattebausch 5 min vor dem Anlegen die Milchsekretion zu verbessern[18].

der Laktation, Vorbeugung von Stillhindernissen, Maßnahmen zur Hebung des Stillwillens und über die Vorteile des Stillens für Mutter und Kind während des 1. Lebensvierteljahres unterrichtet werden. Einer unterschwelligen „Antistillpropaganda" muß entgegengetreten werden; die Förderung des Stillwillens durch Geburtshelfer, Pädiater und Mütterberatungsstellen dürfte noch verbesserungsfähig sein. Herstellern von Säuglingsmilchen soll in ihrer Werbung alles verboten sein, was bei den Müttern den Eindruck erweckt, eine bestimmte Präparation der Kuhmilch sei in der Lage, Muttermilch und Stillen innerhalb der ersten 3 Lebensmonate vollwertig zu ersetzen. Der Aufdruck „Bei Muttermilchmangel" muß auf der Packung gut lesbar sein.

Zusammenfassung

An Hand einer Repräsentativbefragung von 487 Müttern lebender Kinder des Jahrgangs 1957 aus 5 Städten des Ruhrgebiets wird gezeigt, daß die Stilltätigkeit von zahlreichen sozialen Faktoren stärker oder schwächer beeinflußt wird. Es wird unterstrichen, daß es bis heute *keinen* vollwertigen *Ersatz für das Stillen* gibt. Mit zunehmendem Alter der Mutter und dem Anstieg auf der sozialen Stufenleiter nimmt die Stilltätigkeit ab, jedoch scheint sich eine Umkehr des Verhaltens an der Spitze der sozialen Pyramide abzuzeichnen. Einen entscheidenden Einfluß auf die Stilldauer übt die unmittelbare Umgebung bei Entbindung und Wochenbett aus. *Mastitiden* und die Möglichkeit, in anscheinend gleichwertige Präparate aus Kuhmilch auszuweichen, spielen neben unzureichender psychologischer Vorbereitung der werdenden Mutter und *ungenügender Hilfe* für die stillende Mutter eine wichtige *Rolle beim frühzeitigen Abstillen* der Säuglinge.

Werdende Mütter sollten deshalb intensiver auf das Stillen vorbereitet und ihnen wieder eine Stilldauer von mindestens 3 Monaten angeraten werden. *Stillwillen* und Stillfähigkeit müssen durch ärztliche Beratung bei Stillschwierigkeiten, kritische Einstellung gegen zu frühes Abstillen und durch Verbesserung der stationären und pflegerischen Bedingungen auf Entbindungsstationen *gehoben werden*. Auf diese Weise läßt sich eine Änderung des bisherigen Verhaltens in der Ernährung der Trimenonkinder herbeiführen.

Literatur

[1] Bickel, E.: Vermeidbare Krankheiten des Kindesalters, zugleich ein Beitrag zur Spätsterblichkeit der Säuglinge. Dtsch. Gesundh.-Wes. **1958**, 1131. — [2] Catel, W., J. Pendl u. O. Schiff: Eine neue Methode der Haltbarmachung von roher Frauenmilch. Dtsch. med. Wschr. **1953**, 1137. — [3] Crosse, V. M., E. M. Hickmas, B. E. Howarth and J. Aubrey: The value of human milk compared with other feed for premature infants. Arch. Dis. Childh. **29**, 178 (1954). — [4] Freudenberg, E.:

Die Frauenmilchlipase. Basel: Karger 1953. — [5] Gleiss, J.: Einrichtung und Betrieb von Stationen für Früh- und Neugeborene. Hdb. öffentl. Gesundh.-Wes. Stuttgart: Thieme 1960 (im Druck). — [6] Gyllenswärd, C.: Breast-fed children compared to artificially fed children in a series from a childrens home. Acta Soc. Med. upsalien. **58**, 285 (1953). — [7] György, P.: A hitherto unrecognized biochemical difference between human milk and cow's milk. Pediatrics **11**, 98 (1953). — [8] Haddy, Th. B., and F. H. Adams: Factors of importance in breast milk. J. Pediat. **40**, 243 (1952). — [9] Hatfield, M. A., R. A. Simpson and R. L. Jackson: A study of the comparative response of young infants to human-milk and to various types of cows milk. J. Pediat. **44**, 32 (1954). — [10] Hempel, H. C.: Diskussionsbemerkung zu E. Thoenes, 1958. — [10a] Hempel, H. C., u. G. Hoffmann: Ergebnisse der nachgehenden Neugeborenenfürsorge im Hinblick auf die Stilltätigkeit der Leipziger Mütter. Dtsch. Gesundh.-Wes. **13**, 941 (1958). — [11] Kirchhoff, H.: Darf ein Kind bei einer puerperalen Mastitis angelegt werden? Dtsch. med. Wschr. **1951**, 1338. — [12] Kliewe, H., u. J. Albrecht: Infektionsprophylaxe auf geburtshilflichen und Säuglingsstationen. Münch. med. Wschr. **1956**, 1645. — [13] Köditz, H.: Beitrag zum Wert der einzelnen Frauenmilcharten bei der Ernährung von Frühgeborenen unter besonderer Berücksichtigung der Trockenfrauenmilch. Kinderärztl. Prax. **1959**, 174. — [14] Konjajew, Z.: The essential principles of the nourishment in premature children. Zdrav. Vestn. **27**, 23 (1958). — [15] Liebe, S., u. U. Eckholdt: Was leistet die sterilisierte Frauenmilch bei der Aufzucht der Frühgeborenen? Kinderärztl. Prax. (Sonderheft) **1953**, 77. — [16] Lust, M., A. Alliaume, J. Comin et K. S. Tsien: Le coeficient de résorption des graisses chez les prématurés nourris au lait de femme. Sem. Hôp. (Paris) **1956**, 3547. — [16a] Mellander, O. c. s.: Breast feeding and artificial feeding. Acta paed. (Uppsala) Suppl. **46**, 116 (1959). — [17] Meyer, H. F.: Infant feeding practices in hospital maternity nurseries: A survey of 1904 hospitals involving 2225667 newborn infants. Pediatrics **21**, 288 (1958). — [18] Newton, M. and G. Eggli: The effect of intranasal administration of oxytocin on the let-down of milk in lactating women. Amer. J. Obstet. Gynec. **76**, 103 (1958). — [19] Nicolaj, P.: Il bilancio dei grassi nell-immaturo alimentato con diversi tipi di latte. Clin. pediat. (Bologna) **40**, 479 (1958). — [20] Peiper, A.: Diskussionsbemerkung zu F. Thoenes, 1958. — [21] Der unbekannte Säugling. Ärztl. Wschr. **1959**, 297. — [22] Pfeifer, E.-M.: Behandlungserfolge und Nebenwirkungen bei Ernährung von Säuglingen mit konservierter Frauenmilch. Dissertation Berlin 1957. — [23] Pratt, E. L., and S. Snyderman: Renal water requirement of infants fed evaporated milk with and without added carbohydrate. Pediatr. **11**, 65 (1953). — [24] Ramos-Fernández, R., u. L. Torres-Marty: Influencias de la alimentación en la morbilidad y mortalidad del lactante. Pediatria (Barcel.) **17**, Suppl. **66**, 87 (1956). — [25] Ranft-Häussler, A., u. H. Ph. Pöhn: Beobachtungen über die Ausbreitung von Staphylokokken-Mastitiden in einer geburtshilflichen Klinik. Ein Beitrag zur Frage des Staphylokokken-„Hospitalismus". S. dort weitere Lit. zum Thema. Dtsch. med. Wschr. **1959**, 817. — [25a] Rudder, B. de: Tagg. d. Dtsch. Ges. f. Kinderheilk., Lübeck 1949. — [26] Sager, C. A.: Die Adaptation der künstlichen Säuglingsnahrung an das natürliche Vorbild. Kinderärztl. Prax. **26**, 394 (1958). — [27] Salber, E. J., P. G. Stitt and J. G. Babott: Patterns of breast feeding. I. Factors affecting the frequency of breast feeding in the newborn period. New Engl. J. Med. **259**, 707 (1958). — [28] Sprössig, M., G. Essigke u. H. Köditz: Über die individuelle Schwankungsbreite der Inhibine in der rohen Frauenmilch. Mschr. Kinderheilk. **104**, 380 (1956). — [29] Ström, J.: The falling rate of breast-feeding in Sweden. Acta paediat. (Uppsala) **45**, 453 (1956). — [30] Sydow, G. v.: Breast or Cow's-Milk as infant food. Discussion on the method of comparison, Acta

paediat. (Uppsala) **43**, 362 (1954). — [31] The declining rate of breast-feeding. Its cause and possible prevention. Ann. Paediat. Fenn. **3**, 502 (1957). — [32] Thoenes, F.: Stillprobleme. Vortrag 11. 10. 58 Dresden. Kinderärztl. Prax. **1959**, 203. — [33] Vahlquist, B.: Aufgaben der Kinderfürsorgezentralen in den ersten Lebensjahren. II. Ernährungsfragen. Svenska Läk.-Tidn. **1958**, 2927. — [34] Wickes, I. G., and M. P. Curven: Lactation and heredity. Brit. med. J. **1957**, 381. — [35] Zoula, J.: Protein retention from human milk and dried cow's buttermilk in premature infants during the first weeks of life. Rev. czechoslov. Med. **3**, 51 (1957).

Privat-Dozent Dr. Jörn Gleiss, Düsseldorf, Moorenstraße 5,
Kinderklinik der Medizinischen Akademie

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 154—166 (1960)

Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie Dresden
(Direktor: Prof. Dr. Dr. G. O. Harnapp)

Das Verhalten der Eosinophilen bei akuten Säuglingserkrankungen

Von

Kurt Lorenz

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 5. Februar 1960)

Schon vor Jahrzehnten ist auf das Absinken der eosinophilen Zellen im peripheren Blut bei schweren Krankheiten und auf den Wiederanstieg in der Rekonvaleszenz hingewiesen worden. Diese Erfahrungstatsache hat durch die heutigen Vorstellungen über die Beteiligung der Nebennierenrinde im Rahmen des allgemeinen Adaptationssyndroms (Selye) und durch die Entdeckung der Wirkung des ACTH auf die Blut-Eosinophilen weitgehende Aufklärung gefunden, wenn auch alle Einzelheiten des Regulationsmechanismus der Eosinophilenzahl bis heute noch nicht bekannt sind.

Die entsprechenden Beobachtungen sind früher an Hand der Zellverhältnisse im Blutausstrich gemacht worden. Dieses Verfahren ist bei dem geringen prozentualen Anteil, den die Eosinophilen an der Gesamtzahl der Leukocyten haben, als relativ grob anzusehen, Zufälligkeiten bei der Auszählung können die wahren Verhältnisse verschleiern.

Nur die in den letzten Jahren unter dem Einfluß der Nebennierenfunktionsproben üblich gewordenen *Kammerzählungen der Eosinophilen* sind in der Lage, ein genaues Bild von den Veränderungen der Eosinophilenzahl zu geben.

Unter Benutzung dieser Methoden haben verschiedene Autoren Untersuchungen über das *Verhalten der Eosinophilenzahl bei akuten Säuglingserkrankungen* durchgeführt. Timar, Szabo u. Kaldor bestimmten bei 67 Säuglingen mehrmals im Laufe eines Klinikaufenthaltes die Eosinophilenzahl und fanden, daß diese dem klinischen Gesamteindruck insofern parallel geht, als die Zahl der Eosinophilen zur Zeit einer klinischen Verschlechterung meist absank und bei Besserung wieder anstieg. Russo u. Faddetta untersuchten in gleicher Weise 21 Säuglinge und Kleinkinder. Sie wiesen danach auf die wesentliche Abhängigkeit der Eosinophilenzahl vom Krankheitszustand und Krankheitsausgang hin. Die pro-

gnostische Aussagekraft des Eosinophilenanstieges bzw. -abfalls wird besonders von SARROUY und Mitarbeitern betont, die Eosinophilenzählungen bei toxischen Säuglingen sowie bei Säuglingen mit Pneumonien und Masern durchführten. Auf niedrige Eosinophilenwerte bei Toxikosen und deutlich höhere bei Dyspepsien haben GUERRA und Mitarbeiter aufmerksam gemacht.

Im deutschen Schrifttum finden sich kaum entsprechende Darstellungen. Lediglich PROPERS, PÜSCHEL u. WURR weisen auf die Bedeutung der Eosinophilenzahl für die Lebensaussichten von Frühgeburten hin. Sie beurteilen bei anfänglichem Fehlen der Eosinophilen und nachfolgendem steten Anstieg die Lebensprognose der Frühgeburten günstig.

Bei einer größeren Anzahl akut erkrankter Säuglinge haben wir fortlaufende Eosinophilenzählungen durchgeführt, die wir im Gegensatz zur Mehrzahl der ausländischen Autoren über einen längeren Zeitraum ausdehnten. Sie sollten Aufschluß geben, ob über die während der akuten Krankheitsphase zu erwartende Eosinopenie hinaus krankheitsspezifische Unterschiede in der Beeinflussung der Eosinophilenzahl vorhanden sind. Die Abhängigkeit der Eosinophilenzahl von der 17-Ketosteroidausscheidung, die von URBAN bei akuten Ernährungsstörungen eingehend studiert wurde, sollte auch im weiteren Krankheitsverlauf untersucht sowie die prognostische Verwertbarkeit der Eosinophilenzählung überprüft werden. Da die Schwierigkeiten der Prognosestellung beim Kinde bekannt sind (WINDORFER u. HÖVELS), und das Säuglingsalter davon infolge der Labilität des Stoffwechsels und der vegetativen Funktionen in erhöhtem Maße betroffen ist, hielten wir die letzte Aufgabe für besonders wesentlich.

Methode und Krankengut

Die Eosinophilenzählung erfolgte täglich, gelegentlich zweitägig, in seltenen Fällen auch in einem etwas größeren Abstand nach DUNGER in Anlehnung an SIEBENMANN u. SANDRI. Bei mehreren Kindern erstreckten sich die Untersuchungen über den gesamten Klinikaufenthalt, während sie bei anderen nur in der ersten Zeit durchgeführt wurden. Tageszeitlich bedingte Schwankungen der Eosinophilenzahl und Veränderungen durch Nahrungszufuhr wurden weitgehend dadurch ausgeschlossen, daß wir die Zählungen grundsätzlich morgens, und zwar vor der ersten Mahlzeit vornahmen.

Die bei einigen Kindern durchgeführten Bestimmungen der 17-Ketosteroide erfolgten nach der Methode von ZIMMERMANN. Bei den untersuchten Kindern handelte es sich um Säuglinge, die wegen fieberhafter Infekte der Luftwege und Bronchopneumonien (Gruppe A), Pleuropneumonien (Gruppe B), Ernährungsstörungen (Gruppe C) und Toxikosen (Gruppe D) in der Klinik aufgenommen worden waren. Ferner wurden Kinder erfaßt, die an einer bakteriellen eitrigen Meningitis bzw. Osteomyelitis erkrankt waren (Gruppe E). In Gruppe F finden sich diejenigen Patienten, die während der Eosinophilenzählung an verschiedenen Krankheiten verstarben. In den Gruppen A—E finden sich keine Patienten, die vor oder während der fortlaufenden Untersuchung mit ACTH oder Corticoiden behandelt wurden.

Ergebnisse

Unsere Untersuchungen bestätigten zunächst, daß die *Eosinophilenzahl* bei den einzelnen Kindern außerordentlich differieren kann. Während bei manchen Säuglingen im peripheren Blut Eosinophile zeitweise überhaupt nicht nachzuweisen waren, fanden sich bei anderen, etwa im gleichen Krankheitszustand befindlichen Kindern über 1000 Eosinophile pro Kubikmillimeter. Die von verschiedenen Autoren bei gesunden Säuglingen ermittelten Eosinophilenwerte (Tabelle) werden bei kranken Kindern noch unter- und besonders auch überschritten, obgleich der Streubereich auch bei normalen Säuglingen ohnehin sehr weit ist.

Tabelle. *Normalwert der Eosinophilen im Säuglingsalter*

Autor	Durchschnittswert	Grenzwerte
Klein u. Hanson	370	
Medoff u. Barbero		
Neugeborene	267	19—851
Säuglinge im 2. Lebensmonat	248	69—571
Naiden u. Ross		50—470
Tähkä u. Hallman	200	19—825
Sarrouy u. Mitarbeiter	150	30—600
Urban		9—880

Auffällig sind außerdem die zum Teil starken Schwankungen der *Individualwerte* von einem Tag zum anderen, was in dem wenig ausgeglichenen Verlauf der Eosinophilenkurven zum Ausdruck kommt. Bei unserer Fragestellung war aber die Verlaufsform dieser Kurven bei fortlaufender Zählung von ganz besonderem Interesse. Abb. 1 gibt sie entsprechend den oben angeführten Krankheitsgruppen wieder, wobei von jeder Gruppe aus Gründen besserer Darstellbarkeit jeweils nur 4 Einzelverläufe ausgewählt wurden, und zwar stets die Kurven mit den höchsten und niedrigsten Eosinophilenwerten sowie 2 zwischenliegende. Die nicht wiedergegebenen Kurven entsprachen in bezug auf Zellzahl und Schwankungsbreite den dargestellten Verläufen.

Die *Eosinophilenverläufe* der Kinder mit Infekten der Luftwege und Bronchopneumonien lassen nur wenig Einheitlichkeit erkennen (Abb. 1a). Zwar beginnen die Kurven in der Mehrzahl auf dem Höhepunkt der Krankheit bei Werten unter 100 Eosinophilen/mm³. Der die Besserung begleitende Anstieg und der häufig nachfolgende Abfall der Kurven sowie die erreichte Maximalhöhle differieren aber stark. Wenn der Allgemeinzustand der Patienten dieser Gruppe auch in gewissem Umfang unterschiedlich stark beeinträchtigt war, so fanden sich doch keine bedrohlich kranken Kinder dabei. Bei einem Säugling verlief die Eosinophilenkurve während der ersten zehn Tage des Klinikaufenthaltes ganz flach und ging

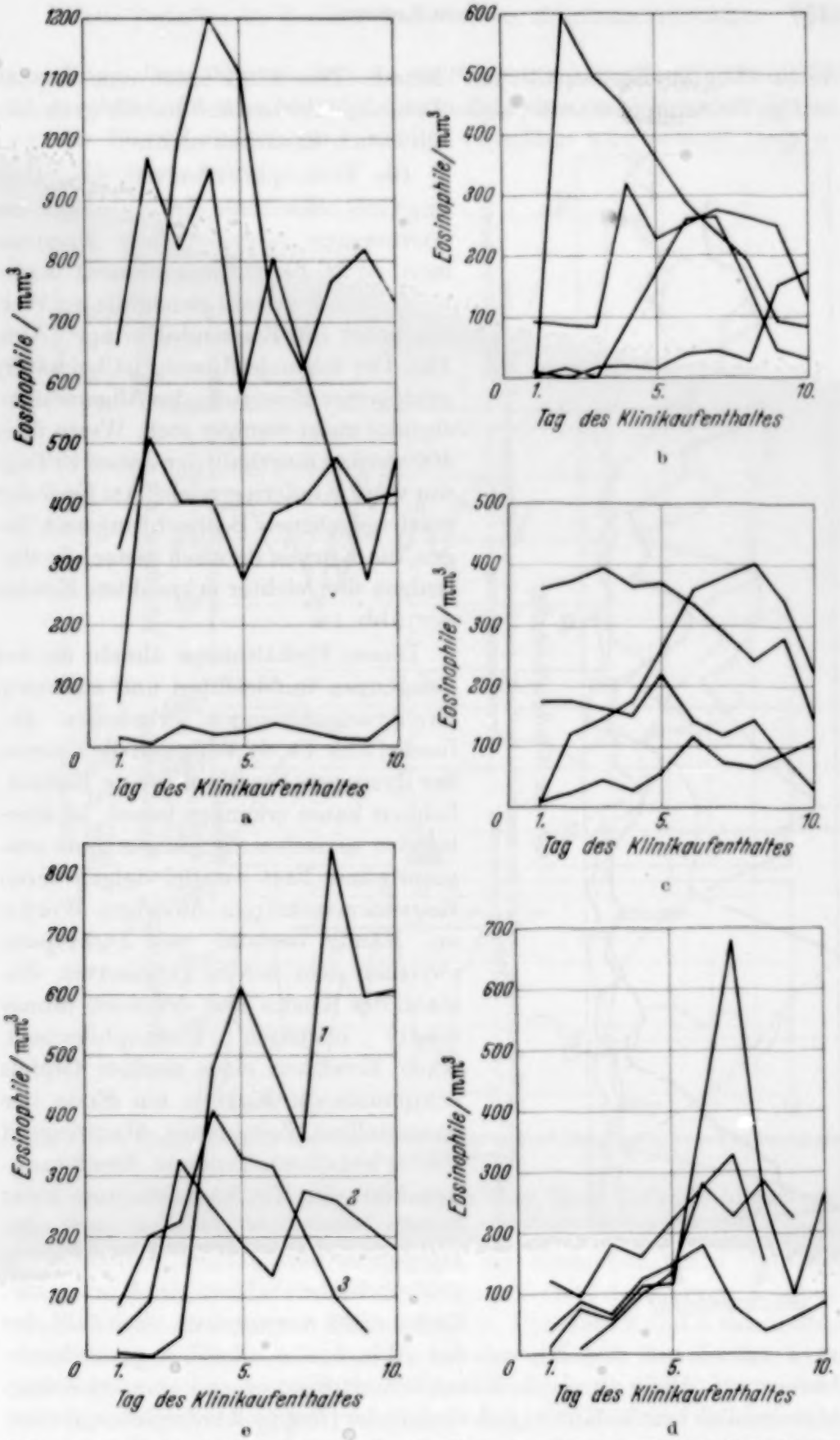


Abb. 1a—d. Eosinophilenwerte bei akuten Säuglingserkrankungen. a Infekte der Luftwege, Bronchopneumonien (4 von 10 Kindern). b Pleuropneumonien, abszed. Pneumonien (4 von 7 Kindern). c Dyspepsien (4 von 10 Kindern). d Toxikosen (4 von 7 Kindern). e Meningitis purulenta (Kurve 1 u. 3), Oberkieferosteomyelitis (Kurve 2)

nicht über 50 Eosinophile/mm³ hinaus. Das Kind hatte eine doppelseitige Bronchopneumonie; akute Lebensgefahr bestand jedoch nach dem klinischen Eindruck nicht.

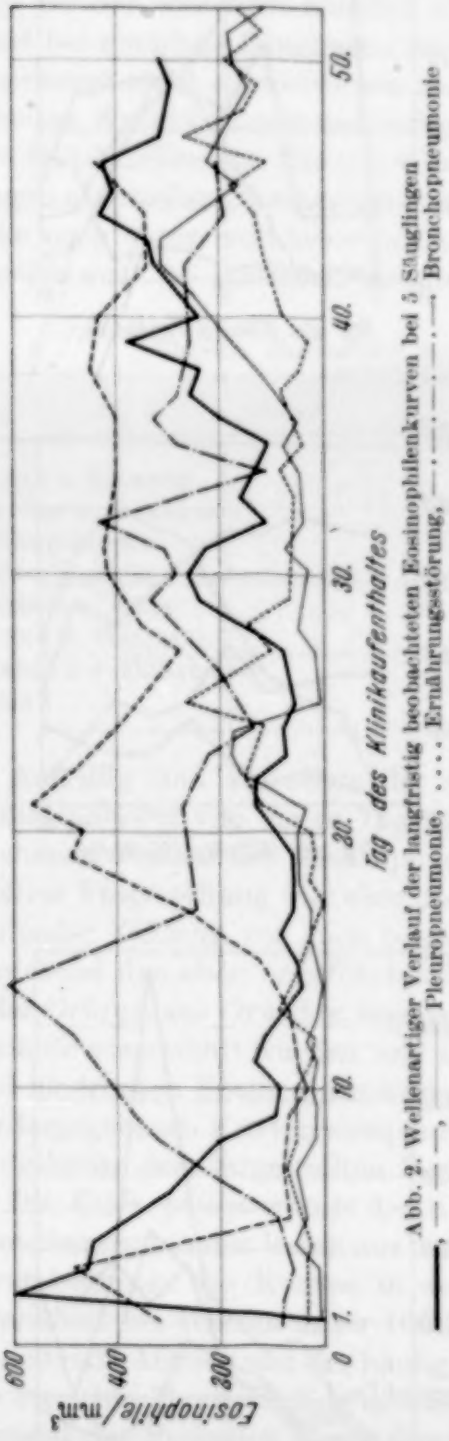


Abb. 2. Wellenartiger Verlauf der langfristig beobachteten Eosinophilenkurven bei 5 Säuglingen
———— Pleuropneumonie, ... Ernährungsstörung, —.—.—.— Bronchopneumonie
— — —,

Die Eosinophilenkurven der Säuglinge mit schwereren Erkrankungen der Atemorgane (abszedierende Pneumonien, eitrige Pleuropneumonien) beginnen in der Mehrzahl gleichfalls bei Werten unter 100 Eosinophilen/mm³ (Abb. 1 b). Der folgende Anstieg ist bei häufig verzögerter Besserung des Allgemeinzustandes meist weniger steil. Werte über 400 werden innerhalb der ersten 10 Tage nur von 2 Kindern erreicht. Am Ende der wiedergegebenen Beobachtungszeit liegen die Kurven deutlich tiefer als diejenigen der leichter erkrankten Kinder der Abb. 1 a.

Diesen Verhältnissen ähneln die bei Säuglingen mit leichten und schweren Ernährungsstörungen erhobenen Befunde (Abb. 1 c, d). Während die Kurven der dyspeptischen Kinder eine Einheitlichkeit kaum erkennen lassen, ist diese bei den toxischen Säuglingen ganz ausgesprochen. Fast parallel steigen deren Kurven von extrem niedrigen Werten an. Häufig bestand eine Diskrepanz zwischen dem bereits gebesserten Zustand des Kindes und der noch immer relativ niedrigen Eosinophilenzahl. Nach Erreichen eines flachen Gipfels bekommen die Kurven am Ende des dargestellten Zeitraumes überwiegend wieder abfallende Tendenz. Das Krankheitsbild der Toxikose ist nun zwar bereits klinisch scharf von dem der Dyspepsie abzugrenzen, so daß die größere Einheitlichkeit des Kurvenverlaufes nicht verwundert, doch fällt der im Vergleich mit den Kurven der Abb. 1 a—c erheblich protrahierte Anstieg auf. Allein durch die Krankheitsschwere ist er kaum erklärbar, da bedrohlich kranke Kinder sich auch in der Gruppe B befanden und auch

Säuglinge, deren Kurven Abb. 1e wiedergibt, schwerstkrank waren. Die Eosinophilenzahl stieg aber bei diesen Patienten rascher und steiler an. Auf die Besonderheiten der toxischen Säuglinge wird deshalb noch zurückzukommen sein.

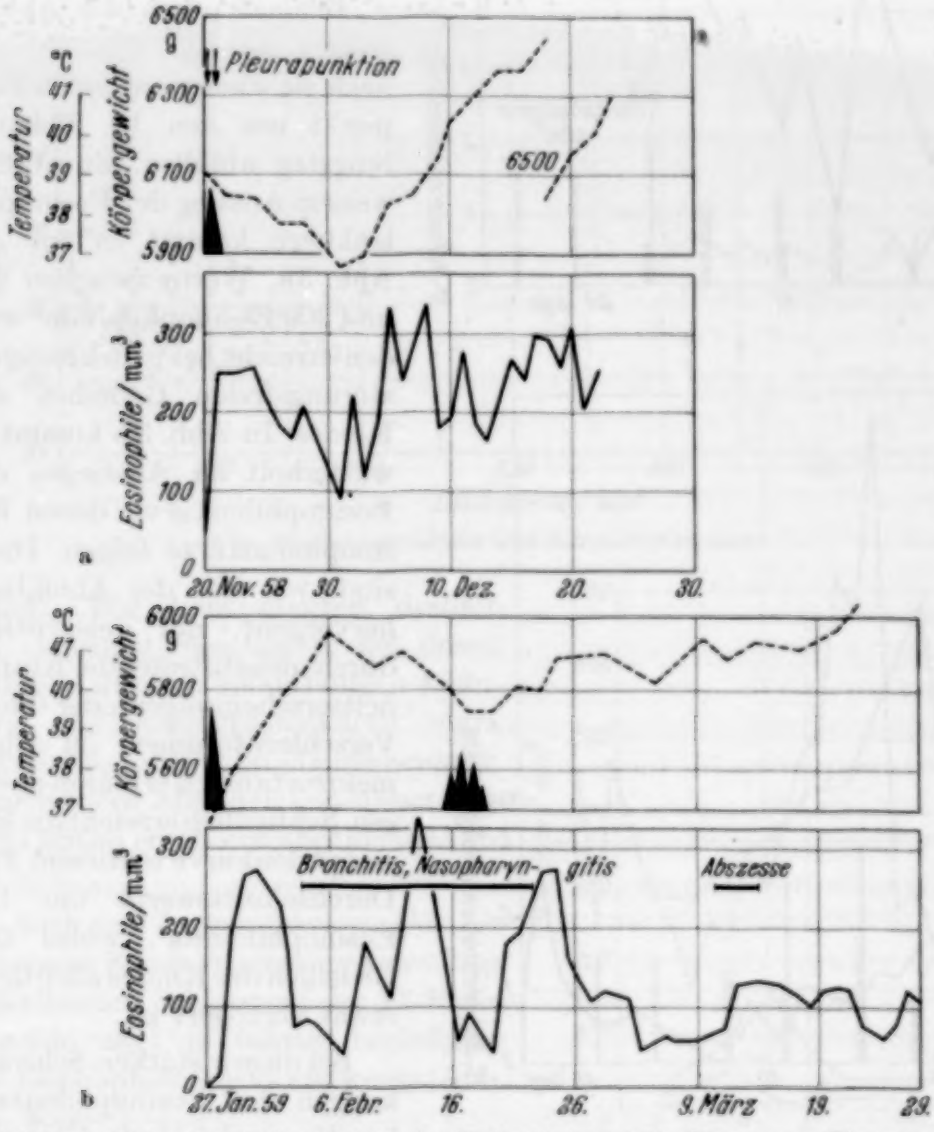


Abb. 3a u. b. Bluteosinophilie und klinischer Verlauf bei zwei Säuglingen. a — Pleuraempyem, b — Toxikose

Die *Analyse der Einzelkurven* ergab über diese Befunde hinaus noch beachtenswerte Auffälligkeiten. Sahen wir doch bei zahlreichen Kindern neben den erwähnten Schwankungen der Eosinophilenzahl von einem Tag zum anderen öfter einen wellenartigen Verlauf der Kurven, besonders wenn wir sie über längere Zeit verfolgten. Die Abb. 2 und 3 lassen dieses Verhalten, das auch andeutungsweise aus manchen Kurven der Abb. 1 hervorgeht, in unterschiedlicher Weise erkennen. In Abb. 2 sind mehrere Verläufe zusammengefaßt, während Abb. 3 außer den Eosinophilen-

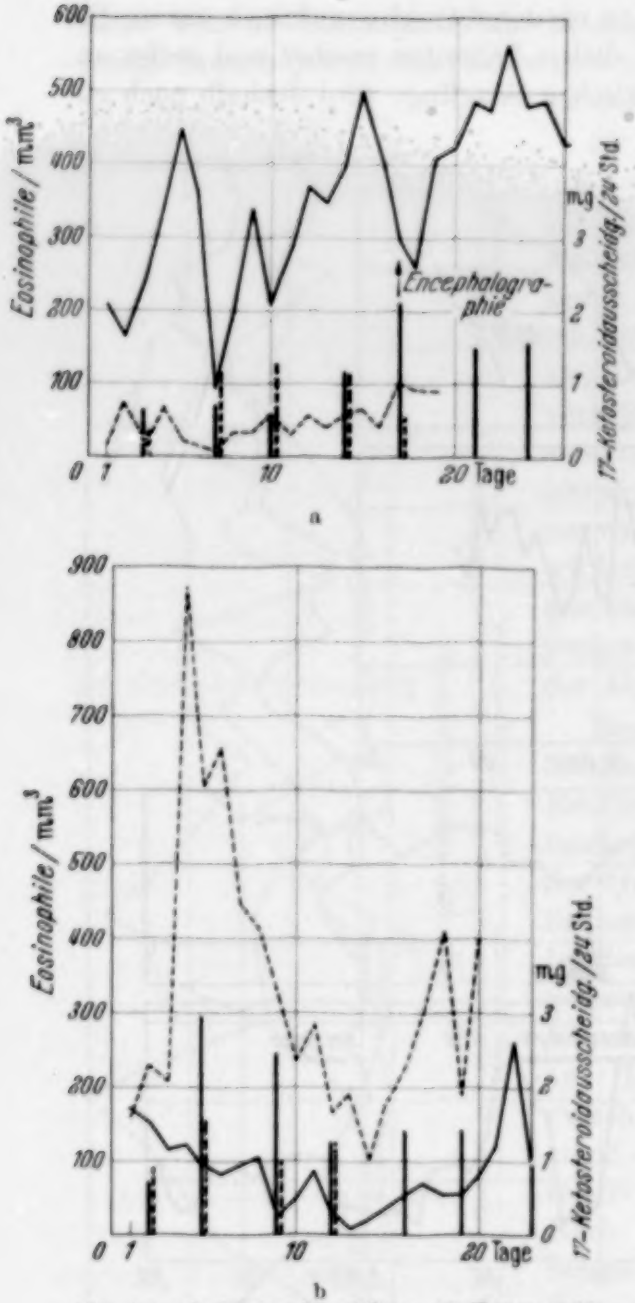


Abb. 4a u. b. Bluteosinophilie u. 17-Ketosteroidausscheidung bei 4 Säuglingen. (Die 17-Ketosteroidausscheidung zeigt keine regelmäßige Abhängigkeit von der Höhe der Eosinophilenzahl. Kurven = Eosinophilenzahl, Säulen = 17-Ketosteroidausscheidung. Zusammengehörige Werte sind in gleicher Darstellungsart wiedergegeben)

kurven auch die wesentlichsten klinischen Erscheinungen im Krankheitsverlauf zweier Kinder vergleichsweise wiedergibt.

Beide Kurven der Abb. 3 steigen anfangs steil an, wonach sie wieder auf einen Tiefpunkt um den 10. Behandlungstag abfallen. Zu staffelweisem Anstieg der Eosinophilenkurve kommt es auf der Abb. 3a, Werte zwischen 200 und 300 Eosinophile/mm³ werden erreicht bei gleichzeitigem störungsfreien Gedeihen des Kindes. In Abb. 3b kommt es wiederholt zu Anstiegen der Eosinophilenkurve, denen Eosinophilenstürze folgen. Diese sind, wie aus der Abbildung hervorgeht, nur gelegentlich durch neuauftretende Krankheitserscheinungen oder durch Verschlechterungen im Allgemeinzustand zu erklären gewesen. Schließlich erreicht die Eosinophilenkurve in diesem Fall Durchschnittswerte um 100 Eosinophile/mm³, wobei das Gedeihen des Kindes allerdings etwas verzögert ist.

Bei diesen starken Schwankungen der Eosinophilenzahl lag die *vergleichende Überprüfung der 17-Ketosteroidausscheidung* nahe. Interessierte es doch, ob diese ähnliche Schwankungen aufwies und ob eine feste Korrelation zwischen Höhe und Verlaufstendenz der Eosinophilenkurve und der Steroidausscheidung besteht. URBAN wies bekanntlich auf dem Höhepunkt von Säuglingstoxikosen eine vermehrte 17-Ketosteroidausscheidung nach, SCHREIER u. WEISER fanden die Cortisonausscheidung bei verschiedenen Säuglingserkrankungen erhöht. Beide Befunde sind

als Zeichen einer Aktivitätssteigerung der Nebennierenrinde angesehen worden, wodurch die niedrigen Eosinophilenwerte im akuten Stadium aller Erkrankungen und besonders bei unseren toxischen Kindern erklärt

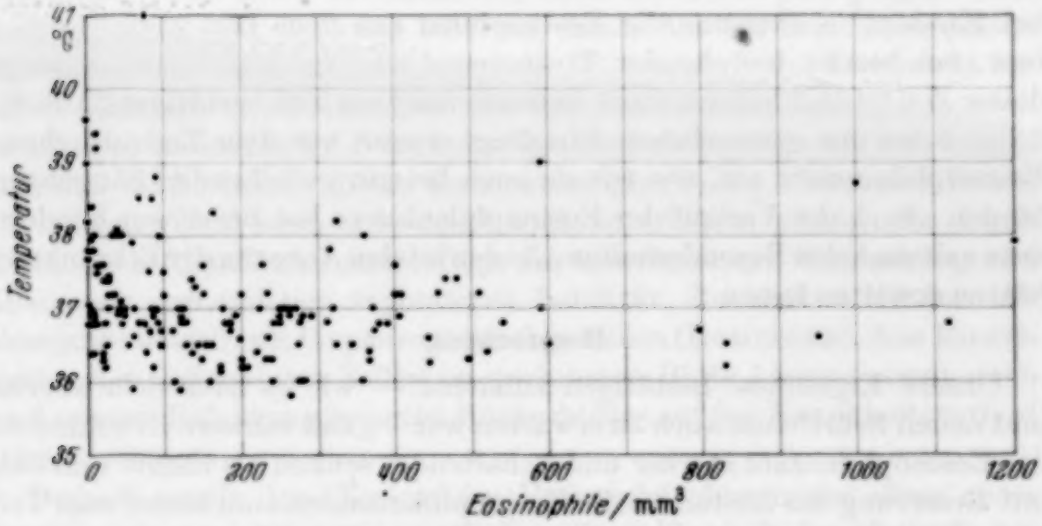


Abb. 5. Bluteosinophilie und Körpertemperatur

wären. Wir kontrollierten deshalb bei einzelnen Säuglingen, bei denen während klinisch unauffälligen Befindens die Eosinophilenkurve stark schwankte, die Steroidausscheidung. Eine sichere Abhängigkeit dieser beiden Größen ergab sich aber nicht (Abb. 4a u. b).

Auch eine *Luftencephalographie*, die bei einem Kinde zu einer mehrere Tage anhaltenden Steigerung der 17-Ketosteroide im Urin führte, beeinflußte die Eosinophilenkurve nur wenig (Abb. 4a, Kurve —).

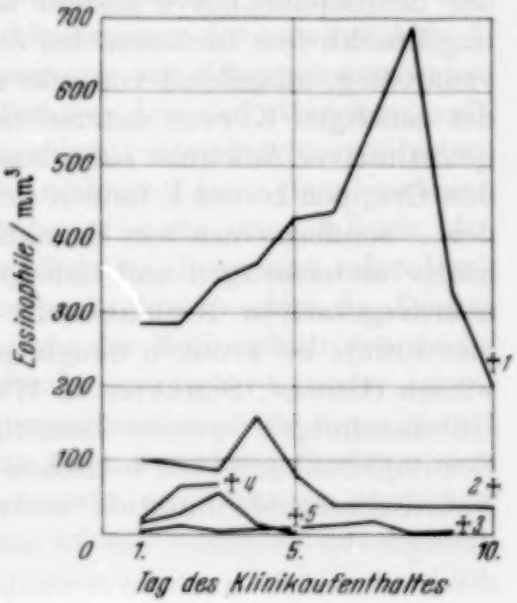


Abb. 6. Eosinophilenwerte bei Säuglingserkrankungen mit letalem Ausgang. (Kurve *1* Coli-Meningitis b. Meningocele, Kurve *2* Bronchopneumonie, Kurve *3* Bronchopneumonie, Kurve *4* Abszed. Pneumonie, Kurve *5* Aspirationspneumonie)

Um weiteren Ursachen nachzugehen, die den z. T. so unregelmäßigen Verlauf der Kurven erklären könnten, der auch nach dem Verhalten der sonstigen Blutzellen nicht ohne weiteres zu erwarten war, überprüften wir die Abhängigkeit der Eosinophilenzahl von der Körpertemperatur (Abb. 5). Dabei ergab sich zwar erwartungsgemäß bei hohem Fieber vorwiegend eine Eosinopenie, Ausnahmen waren aber nicht selten. Die Kinder entfieberten teils vor, teils nach steilem Anstieg der Eosinophilenkurve. In

der Mehrzahl der Fälle fiel die Entfieberung mit dem Eosinophilenanstieg zusammen.

Schließlich interessierte das *Verhalten der Eosinophilen vor dem Tode* eines Kindes. SARROUY und Mitarbeiter sowie RUSSO u. FADDETTA sahen bei Kindern in extremis die Eosinophilen aus dem Blut verschwinden bzw. bei bereits bestehender Eosinopenie ein Ausbleiben des Anstiegs dieser Zellen. Wir können diese Befunde nur zum Teil bestätigen (Abb. 6). 3 der 5 bei uns verstorbenen Säuglinge wiesen vor dem Tode durchaus Eosinophilenwerte auf, wie wir sie auch bei gut gedeihenden Säuglingen fanden. Auch der Verlauf der Eosinophilenkurve bot bei diesen Kindern ante exitum keine Besonderheiten, die den letalen Ausgang der Erkrankung hätten erwarten lassen.

Besprechung

Unsere Ergebnisse bestätigen zunächst — wie es nach dem älteren und neuen Schrifttum auch zu erwarten war —, daß schwere Krankheiten die Eosinophilenzahl stärker und anhaltender senken als leichte und daß mit Besserung des Zustandes die Eosinophilenzahlen zunehmen, zum Teil bis auf hochnormale oder übernormale Werte. Eine Krankheitsspezifität der Eosinophilenkurve besteht unter den von uns untersuchten Säuglingskrankheiten höchstens bei den Toxikosen, deren protrahierter Kurvenanstieg, ausgehend von sehr niedrigen Werten, sich vom Verhalten der sonstigen Kurven unterscheidet. Möglicherweise ist dies nicht nur quantitativer Ausdruck einer besonderen Krankheitsschwere — auch in den Gruppen B und E fanden sich überwiegend bedrohlich kranke Kinder — sondern einer dem Krankheitsbild der Toxikose zugehörigen qualitativ andersartigen und tiefergreifenden Störung der humoralen und neurovegetativen Regulationen. Die Aktivitätssteigerung der Nebennierenrinde bei kranken Säuglingen ist durch verschiedene Autoren bewiesen (URBAN; SCHREIER u. WEISER), deren Ergebnisse durch unsere Untersuchungen weitere Bestätigung finden. Nach dem Verlauf der Eosinophilenkurve bei toxischen Säuglingen ist anzunehmen, daß die Nebennierenrindenfunktion extrem erhöht ist. Der Gluco-Corticoidtherapie der Toxikose, auf die zuerst französische Kliniker aufmerksam machten und die auch im deutschen Schrifttum empfohlen wurde (J. B. MAYER; NIEMANN u. TILING), kommt dabei die Bedeutung einer Substitutionsbehandlung zu.

Bei den andersartig erkrankten Kindern, deren Krankheiten häufig auch weniger schwer waren, wurden die Eosinophilenkurven möglicherweise zum Teil stärker durch individuell-konstitutionelle Faktoren beeinflußt, so daß ihr Verlauf unregelmäßiger und die erreichten Maximalwerte unterschiedlicher waren.

Auf die Tagesschwankungen beim gleichen Kinde ist verschiedentlich hingewiesen worden (URBAN; TÄHKÄ u. HALLMAN; TÄHKÄ u. KASSILA).

Eine Erklärung konnte man dafür nicht geben. Wenn wir die durch Nahrungsaufnahme und die Tageszeit möglichen Beeinflussungen der Eosinophilenzahl durch entsprechendes methodisches Vorgehen weitgehend auszuschalten versuchten, so verbleiben doch scheinbar geringfügige Einflüsse, die zu einer Senkung bzw. zu einem Anstieg der Eosinophilen führen können. Auch die diesbezügliche Wirksamkeit des Lichtes ist bekannt (RADNOT u. OLAH). Die von uns bei kranken und genesenden Säuglingen beobachteten Schwankungen sind aber gelegentlich so erheblich, daß sie höchstens durch Summation gleichartig wirksamer Reize, die teilweise wohl noch unbekannt sind, zu erklären wären oder durch besonders heftige Reaktionen infolge der überstandenen Erkrankung und einer noch vorhandenen vegetativen Labilität. Bei älteren Kindern ist diese postinfektiös als Hypadrenie nachgewiesen (ROMINGER). Aus Einzelwerten der eosinophilen Zellen im peripheren Blute können somit auch nach unserer Erfahrung keinerlei Rückschlüsse auf den Krankheitsverlauf gezogen werden.

Deshalb wurde dem *Verlauf* der Eosinophilenkurve vor allem unter dem Gesichtspunkt der prognostischen Brauchbarkeit der Methode besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Dabei fiel neben dem Anstieg der Eosinophilenkurven in den ersten Krankheitstagen, der aus der Abb. 1 hervorgeht und im allgemeinen die Besserung des Allgemeinzustandes begleitete, späterhin häufig ihr wellenförmiges An- und Absteigen auf. Die Änderung der Zellzahl zog sich im Gegensatz zu den bereits erwähnten kurzdauernden Schwankungen meist über mehrere Tage in dem beschriebenen Sinne hin. Wir sahen diese Erscheinung häufig, ohne daß wir klinisch sicher oder auch nur eindrucksmäßig eine Besserung oder Verschlechterung des kindlichen Zustandes beobachteten (Abb. 3). Dieser scheinbar unmotivierten Zu- oder Abnahme der Eosinophilen wurde in der Literatur nur wenig Beachtung geschenkt, was sicher teilweise daran liegt, daß die entsprechenden Untersuchungen meistens nicht lange genug durchgeführt worden sind und sich nur über das akute Stadium der Krankheit erstreckten. Lediglich THALHAMMER weist auf ein ähnliches Phänomen hin. Bei Scharlacherkrankungen fand er ziemlich regelmäßig in der 3. Krankheitswoche einen Eosinophilensturz. Da Infekte oder Komplikationen aber nur bei wenigen Kindern auftraten, sah er in der Eosinopenie eher ein Zeichen einer regulatorisch bzw. gegenregulatorisch bedingten Infektbereitschaft des Organismus als die Folge eines Infektes. Die Resistenzminderung erklärte er durch eine stärkere Corticoidproduktion der Nebenniere, die er bei einigen Kindern auch zur Zeit der Eosinopenie nachweisen konnte.

Wir meinen, daß das Gesamtproblem der Infektanfälligkeit wohl komplizierter ist, als es nach den Erklärungen THALHAMMERS scheint und wollen uns deshalb auch den relativ einfachen Schlußfolgerungen nicht

vollkommen anschließen, doch weisen auch unsere Ergebnisse zumindest teilweise in dieser Richtung. Fanden wir doch in der 2.—3. Krankheitswoche bei 36 von 54 untersuchten Säuglingen einen deutlichen Abfall der Eosinophilenzahl. Temperatursteigerungen, Infekte oder andere Erscheinungen, die als Ursache der Eosinopenie in Frage gekommen wären, wiesen aber nur 11 der 36 betroffenen Kinder auf.

Die Eosinophilenzahl steigt und fällt somit häufig unabhängig von klinisch faßbaren Krankheitserscheinungen oder erkennbaren äußeren Einflüssen. Endogene Faktoren im Sinne regulativer Vorgänge sind als Ursachen anzunehmen. Gleichzeitige, ebenfalls endogen bedingte Schwankungen der Infektbereitschaft bzw. -resistenz sind dabei wohl möglich. Der klinischen Erfahrung einer erhöhten Infektlabilität im Anschluß an schwerere Krankheiten würde auch entsprechen, daß die erheblichsten Änderungen der Eosinophilenzahl in der 2.—3. Krankheitswoche beobachtet wurden, die später auftretenden dagegen gewöhnlich weniger ausgeprägt waren (Abb. 2, 3).

Im Gegensatz zu THALHAMMERs Befunden fehlte bei uns eine eindeutige Korrelation zwischen Eosinophilenzahl und 17-Ketosteroidausscheidung. Diese mangelhafte Übereinstimmung in unserem Material soll aber nicht im Sinne einer Unabhängigkeit des Verlaufes der Eosinophilenkurven vom Funktionszustand der Nebennierenrinde gedeutet werden, was auch allen Erfahrungen widerspräche. Die 17-Ketosteroide entstammen aber nur teilweise den die Eosinophilenzahl beeinflussenden Gluco-Corticoiden. Ferner sind Differenzen zwischen tatsächlicher Nebennierenaktivität und Steroidausscheidung als Folge einer Leberfunktionsstörung bei Dystrophikern und infolge abnormen Steroidabbaues nach toxischen Zuständen bekannt (ZEISEL). Schließlich ist die von uns erfaßte Eosinophilenzahl lediglich Ausdruck einer Augenblickssituation, während die nach beschriebener Methode ermittelten Ketosteroidwerte Abbild des Funktionszustandes der Nebenniere während eines 24stündigen Zeitraumes sind. Auffällig bleibt jedoch unter unseren Beobachtungen, daß der Anstieg der 17-Ketosteroide nach Luftencephalographie, der über längere Zeit anhielt, nicht zu einer nachhaltigen Senkung der Eosinophilen führte. Auch andere vegetative Faktoren beeinflussen demnach die Eosinophilenzahl erheblich.

Die *prognostische* Bedeutung der fortlaufenden Eosinophilenzählung halten wir nicht für so groß wie RUSSO u. FADDETTA bzw. SARROUY und Mitarbeiter. Ihr kommt zwar ein gewisser Wert im akuten Stadium der Erkrankung zu, während dessen die Autoren meist die Untersuchungen durchführten. Die klinische Besserung wird gewöhnlich von einem Anstieg der Eosinophilen begleitet und bei Fortdauer des schwerkranken Zustandes bleiben die Eosinophilenzahlen dagegen meist niedrig. Die von uns bei Erkrankungen mit tödlichem Ausgang ermittelten Kurven mah-

nen aber zur Vorsicht. Ein Eosinophilenanstieg kann ebenso gut ein Zeichen der Heilungstendenz und des Nachlassens der vorübergehend erhöhten Nebennierenaktivität sein wie er bei schwerstkranken Kindern als Folge einer Nebennierenerschöpfung denkbar ist, wofür unsere Befunde bei einigen während der Beobachtungszeit verstorbenen Kindern sprechen. Andererseits kann das Absinken der Eosinophilen sowohl durch eine verstärkte Nebennierenfunktion als Stressfolge verursacht werden und wäre dann im Sinne einer kräftigen Reaktion des Organismus zu deuten, wie es auch ein toxisch bedingtes oder finales Versagen des Knochenmarkes als Erfolgsorgan der Nebennierenhormone anzeigen kann. Eine Unterscheidungsmöglichkeit ist aber an Hand der Eosinophilenkurve allein nicht gegeben.

Auch der späterhin oft wellenförmige Charakter der Eosinophilenkurven, dessen Ursache noch weitgehend unklar ist, mindert die prognostische Brauchbarkeit der Methode. Deshalb ist nicht nur vor Überbewertung von Eosinophileneinzelwerten, sondern auch vor einer solchen des Gesamtverlaufs der Eosinophilenkurven zu warnen. Ausschließlich unter Berücksichtigung der übrigen Befunde und des Allgemeinzustandes kann ein Eosinophilenanstieg oder -abfall die Beurteilung des Einzelfalls gelegentlich erleichtern. Wenn auch der praktische Wert der Methode damit begrenzt ist, so läßt sie uns doch Schwankungen der vegetativen Lage des Organismus erkennen, die uns sonst verborgen bleiben, deren Ursachen und Auswirkungen allerdings bisher gleichfalls größtenteils noch unbekannt sind.

Zusammenfassung

Bei einer größeren Anzahl akut erkrankter Säuglinge wurden die Eosinophilen des peripheren Blutes fortlaufend gezählt. Schwere Krankheiten senken im akuten Stadium die Eosinophilenzahl meist deutlicher als leichte. Bei schweren Ernährungsstörungen ist die Eosinopenie gewöhnlich besonders ausgeprägt und die Eosinophilenzahl normalisiert sich langsamer als es bei andersartigen, gleichfalls bedrohlichen Krankheiten beobachtet wurde. Eine besonders intensive Beanspruchung der Nebennierenrinde scheint deshalb bei Toxikosen vorzuliegen und die Behandlung mit Nebennierencorticoiden zu rechtfertigen.

Auffällig waren erhebliche Schwankungen der Eosinophilenzahl beim gleichen Kind sowohl von einem Tag zum anderen wie auch über längere Zeiträume. Übereinstimmung mit der 17-Ketosteroidausscheidung war nicht immer nachweisbar. Zusammenhänge zwischen Eosinophilenzahl und Infektanfälligkeit im Rekonvaleszenzstadium schwerer Krankheiten wurden erwogen.

Die prognostische Bedeutung der Eosinophilenzahl wird wegen der starken — ursächlich noch nicht restlos erklärbaren — Schwankungen und des Verlaufes der Eosinophilenkurven bei später verstorbenen Kindern nur für gering angesehen.

Literatur

Dunger, R.: Münch. med. Wschr. **57**, 1942 (1910). — Guerra, A. U. R., N. Temesio y J. Urtazum: Arch. Pediat. Uruguay **25**, 527 (1954). — Klein, R., u. J. Hanson: Pediatr. **6**, 192 (1950). — Mayer, J. B.: Kinderärztl. Prax. **22**, 536 (1954). — Medoff, H. S., u. G. J. Barbero: Pediatr. **6**, 737 (1950). — Naiden, E., and S. Ross: J. Pediat. **44**, 145 (1957). — Niemann, L., u. W. Tiling: Kinderärztl. Prax. **25**, 282 (1957). — Propers, A., G. Püschel u. D. Würr: Mschr. Kinderheilk. **102**, 387 (1954). — Radnot, M., u. J. Olah: Act. med. Acad. Sci. hung. **11**, 339 (1957). — Rominger, E.: Ann. paediat. (Basel) **171**, 344 (1948); Mschr. Kinderheilk. **97**, 221 (1949). — Russo, G., e S. Faddetta: Lattante **7**, 3 (1956). — Sarrouy, Ch., R. Sabatini, R. Cabannes et J. Costagliola: Algérie méd. **60**, 547 (1956). — Schreier, K., u. H. Weiser: Z. Kinderheilk. **73**, 133 (1953). — Siebenmann, R. E., u. G. Sandri: Klin. Wschr. **34**, 706 (1956). — Tähkä, H., u. N. Hallman: Ann. Med. intern. Fenn. **41**, 141 (1952). — Tähkä, H., u. E. Rassila: Ann. Paediat. Fenn. **1**, 223 (1954). — Thalhammer, O.: Neue öst. Z. Kinderheilk. **1**, 391 (1956). — Timar, A., L. Szabo u. L. Kaldor: Acta med. Acad. Sci. hung. **4**, 65 (1953). — Urban, N.: Arch. Kinderheilk. **149**, 129 (1954); **150**, 13 (1955). — Windorfer, A., u. O. Hövels: Dtsch. med. Wschr. **84**, 1405 (1959). — Zeisel, H.: Ref. in: Zbl. Kinderheilk. **58**, 251 (1956/57).

Dr. Kurt Lorenz, Dresden A 16, Fetscherstraße 74,
Kinderklinik der Medizinischen Akademie

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 167—177 (1960)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. Hungerland)

Die Behandlung der Pyknolepsie mit einem neuen Succinimidpräparat (PM 671 — „Zarontin")

Von

Hans Gött

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 4. März 1960)

Die Veröffentlichung der günstigen Wirkung eines neuen Antikonvulsivums bedarf der besonderen Rechtfertigung, wenn sie sich auf eine relativ geringe Anzahl von Patienten und kurze Beobachtungszeit gründet; gilt es doch gerade bei der Epilepsie als anerkannte Regel, daß die zuverlässige Aussage über den Wert therapeutischer Maßnahmen frühestens nach einer Beobachtungszeit von 3 Jahren möglich sei. Lediglich die zuverlässige Unterdrückung der Krampfanfälle und der im Elektrencephalogramm nachweisbaren Krampfaktivität, die das Medikament bei unseren 10 Patienten ausnahmslos erkennen ließ, rechtfertigt diesen „vorläufigen Bericht".

Die nosologische Zuordnung des jedem Pädiater geläufigen Bildes der „gehäuften kleinen Anfälle" ist lange Zeit umstritten gewesen, und noch 1932 erhielten Benjamin u. Hinst mit ihrer Meinung, daß es sich hierbei nicht um ein Krampfleiden, sondern um ein dem Tic verwandtes neurotisches Symptom handele, zustimmende Diskussionsbemerkungen. Katamnestische Untersuchungen und schließlich die Elektrencephalographie erbrachten den Beweis, daß die Pyknolepsie dem Formenkreis der Epilepsie angehört. Auf Grund eingehender und kritischer Nachuntersuchungen kamen Rosenthal 1935 und Janz 20 Jahre später zu übereinstimmender prognostischer Beurteilung: Ersterer stellte bei insgesamt 36 Patienten in etwa der Hälfte der Fälle Ausgang in Epilepsie, bei einem Viertel Persistieren der Absencen und beim restlichen Viertel Ausgang in Anfallfreiheit fest; er betont dabei, wie sehr sich mit zunehmender katamnestischer Beobachtungsdauer die Prognose verschlechtere. Auf seine interessanten Hinweise bzgl. der differierenden prognostischen Aussichten zwischen den beiden Geschlechtern kann an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden. Janz kommt zu einem noch ungünstigeren Ergebnis bei der Auswertung von insgesamt 163 Pyknolepsien, in der 75 von Pache zur Verfügung gestellte pädiatrische Katamnesen enthalten sind: Ausgang in Grand Mal bei 53%, Persistieren

der Pyknolepsie in 31% und Spontanheilung bei 16%. Er kommt zu folgender Feststellung:

„Da die wenigen Spontanheilungen durchschnittlich nach 4 und spätestens nach 10 Jahren erfolgt sind, Übergänge in Grand Mal-Epilepsien aber durchschnittlich nach 5—6 Jahren und auch noch nach 22 Jahren zu beobachten waren, wird die Prognose vermutlich noch ungünstiger ausfallen, wenn man eine größere Anzahl über noch längere Zeit hin verfolgt. Spontanheilungen sind demnach bei Pyknolepsien nicht die Regel, sondern eher Ausnahmen. Mit dieser Chance, die an und für sich jede Epilepsie hat, kann man also nicht rechnen, zumal sie nur wenig größer ist als bei anderen Petit Mal-Epilepsien. In der Regel bedeuten also Pyknolepsien ein *Petit Mal-Vorspiel späterer Grand Mal-Epilepsien*."

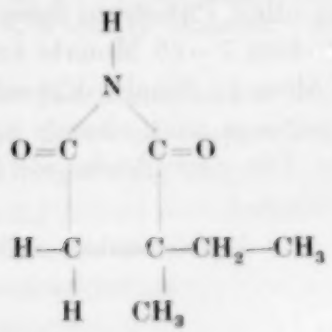
Selbst dem mit diesem Wissen belasteten Arzt fällt es im Einzelfall schwer, angesichts des anscheinend gesunden Kindes die oben dargestellte ungünstige Prognose nicht aus den Augen zu verlieren; der Grund hierfür ist m. E. einfach die so offensichtliche somatische und psychomotorische Unversehrtheit, die diese Kinder trotz oft jahrelang bestehender Absencen uns darbieten. Ähnlich wie dem Arzt geht es auch den Eltern, die bisweilen mit einer geradezu rührenden Unbekümmertheit dem Krampfleiden ihres Kindes gegenüberstehen, es wie die kleinen Patienten ignorierend und auf die heilsame Wirkung entweder der Pubertät oder der „Zellerneuerung nach 7 Jahren" (sic bei 2 Elternpaaren) vertrauend. Vom Gesichtspunkt der Eltern-Kind-Beziehungen und der Erziehung aus bekommt diese Unbelastetheit des Milieus den kleinen Patienten ohne Zweifel recht gut. Sie werden weder in ihrem Aktionsradius beschränkt noch durch Sonderrechte isoliert, und dies mag einer der Gründe dafür sein, daß Verhaltensstörungen und Schulschwierigkeiten bei ihnen nicht häufiger zu beobachten sind als beim lebhaften und vielfach ablenkbaren „Normalkind".

Das Anfallsleiden manifestiert sich meist im Vorschul- und Schulalter, es betrifft mehr Mädchen als Knaben, etwa im Verhältnis von 6:4. Anfangs oft wochenlang unbemerkt, treten ohne stichhaltigen Anlaß kurzdauernde Bewußtseinsverluste auf, erkennbar an einer Synkope im Denkablauf und im Gespräch. Starrer „abwesender" oder „verträumter" Blick, leichtes Zittern der Lider oder nystagmusähnliche Bulbusbewegungen sind häufige Begleiterscheinungen. Aber auch eindrucksvollere motorische Entladungen sind von Fall zu Fall in verschiedenem Ausmaß zu sehen: retropulsive Kopf- und Rumpfbewegungen oder stereotype Automatismen in Form von Kau- und Schmatzbewegungen oder Herumnesteln. Auch vegetative Erscheinungen wie Farbwechsel, Schwitzen, gelegentliches Einnässen und kurzdauernde Tonusverluste können die Absencen begleiten; wir konnten allerdings unter den 10 Berichtsfällen keine derartigen Alterationen beobachten. Jeder Pyknoleptiker pflegt seiner individuellen Anfallsschablone treu zu bleiben, deshalb ist die Verwechslung mit einem nervösen Tic oder einer „dummen Angewohnheit" relativ häufig.

Die phänomenologische Diagnose der Pyknolepsie kann in zuverlässiger Weise objektiviert werden durch das EEG. Es zeigt die charakteristischen Formationen von generalisierten, d. h. über allen Hirnregionen synchronen 3/sec-spikes-and-waves, die sich durch ihre hohe Amplitude von 200—300 μV und durch ihr unvermitteltes („paroxysmales") Auftreten von den Strecken altersentsprechender Rhythmenbildung abheben. Daß es sich dabei um das bioelektrische Korrelat der Absence handelt, läßt sich durch die streng synchrone Koppelung beider Phänomene während der Registrierung unschwer beweisen. Ist die Dauer der Spikes-waves-Formationen kürzer als 3—7 sec, so braucht es nicht zu einer erkennbaren Absence zu kommen, sie bleibt vielmehr „subklinisch" (Gibbs u. Gibbs) und nur im EEG nachweisbar. Das von diesen Autoren angegebene Verhältnis von 1 klinischen auf 50 subklinische Absencen ist sicher nicht zu hoch gegriffen und bedingt den diagnostischen Wert der elektrischen Hirnuntersuchung im anfallfreien Intervall.

Es erübrigt sich, auf die bisherige medikamentöse Therapie der Pyknoepilepsie einzugehen. Es kann auf die einschlägigen Untersuchungen von Janz und auf das betreffende Kapitel im Buch von Bamberger u. Matthes verwiesen werden. Ohne Zweifel haben die seit einigen Jahren eingeführten Oxazolidinpräparate erstmalig eine spezifische und nachhaltende Wirksamkeit gegenüber den Patit Mal-Epilepsien erwiesen. Wir verfügen nur über geringe, ebenfalls günstige Erfahrungen mit diesen Medikamenten, da wir uns zu ihrer Anwendung im Hinblick auf die bekannten toxischen Nebenwirkungen nur ungern und selten entschließen konnten.

α-aethyl-α-methyl-Succinimid



PM 671 „Zarontin"

Das α-aethyl-α-methyl-Succinimid[1] (Hersteller: Parke, Davis & Co., USA) ist ein zyklisches Derivat der Bernsteinsäure ebenso wie das verwandte „Milontin" und „Celontin". Es ist eine wachsartige, weiße, feste und wasserlösliche Substanz. Das Präparat steht vorerst nur in Gelatinekapseln zu 250 mg zur Verfügung. Die pharmakologischen Prüfungen ergaben im Tierexperiment eine wesentlich größere antikonvulsive Wirkung gegenüber dem Metrazolkrampf als gegenüber dem Elektrokrampf; schon auf Grund dieser Eigenschaften war zu erwarten, daß sich

[1] Den Herren Kollegen Dr. Pietsch und Dr. Wolf sei an dieser Stelle für die Überlassung des Medikamentes herzlich gedankt.

die Wirksamkeit beim Menschen vornehmlich auf die Petit Mal-Komponente der Epilepsien erstrecken werde. So berichten VOSSEN u. a. über den guten therapeutischen Effekt der Succinimide gegenüber den Anfallsformen des Petit Mal; SCHAPER und auch DREYER sahen bei „Milontin" keine überzeugenden Erfolge; DREYER hingegen hatte mit „Celontin" gute Ergebnisse bei therapieresistenten Mischformen von Grand Mal und Petit Mal.

Wie aus der Übersichtstabelle zu ersehen ist, haben wir bei 6 Mädchen und 4 Jungen mit klinisch und elektrencephalographisch gesicherten Absencen das Succinimidpräparat „PM-671" angewendet. Wir überblicken bei allen Kindern bis heute einen Zeitraum von 8—15 Monaten. Das Anfallsleiden bestand im Durchschnitt schon mehrere Jahre (von 3 Monaten bis zu 8 Jahren). Bei 3 Kindern waren Krampfleiden in der Familie zu eruieren:

Bei *Fall 2* leidet der Vater seit dem 30. Lebensjahr an Jacksonanfällen, die im Anschluß an eine traumatische Hirnverletzung aufgetreten sein sollen. Im Fall 3 hatte eine Kousine der Mutter als Kind Absencen ohne nachwirkende Persönlichkeitsveränderung o. ä. Im Fall 10 soll ein Bruder der Mutter seit dem 9. Lebensjahr an schweren Krampfanfällen gelitten haben, angeblich nach Schädelbruch; er ist 1944 mit 15 Jahren in einer Anstalt verstorben. Über Migräne in der Familie wird im Fall 6 berichtet.

Der günstige therapeutische Effekt zeichnete sich bei sämtlichen Kindern innerhalb der ersten 3 Wochen ab. Mit Ausnahme des Kindes Nr. 5, bei dem anfangs unregelmäßig und unzureichend dosiert worden ist (s. unten), trat bei allen Patienten innerhalb von 5 Wochen Anfallfreiheit ein, die inzwischen 7—15 Monate anhält. Die Dosierung ist einfach, beträgt je nach Alter 2—5mal 1 Kapsel von 250 mg. Wir verordneten meist morgens, mittags und abends je eine Kapsel während der Mahlzeit einzunehmen. Die einschleichende Erhöhung der Dosis erfolgte alle 3 Tage mit einer Kapsel.

Aversionen, gastrische Beschwerden und andere Unverträglichkeitserscheinungen konnten wir nicht beobachten; an subjektiven Begleiterscheinungen wurden vereinzelt in den ersten Wochen Kopfschmerzen vermerkt, die sich im Verlauf der längeren Medikation wieder verloren. Blutbild und Urin wurden in den ersten 5 Monaten regelmäßig alle 4 Wochen kontrolliert, Veränderungen dabei nicht gefunden. Nach einer Dauer von mehr als 12 Monaten wurde die Serumelektrophorese vorgenommen, um gegebenenfalls Leberschädigungen erkennen zu können; auch hierbei ergaben sich bisher keine pathologischen Befunde.

Das gute Ansprechen auf die eingeleitete Succinimidtherapie ließ sich ausnahmslos auch im Hirnstrombild[1] bestätigen. Es bestand dabei eine

[1] Alle Elektrencephalogramme werden entsprechend dem Freiburger Routineschema nach R. JUNG in unipolarer und in bipolarer Ableitung vorgenommen. Die Dauer der Hyperventilation beträgt 5 min (etwa 70—90 intensive Atemzüge). Registriergerät ist ein 8-Kanal-Direktschreiber der Firma Schwarzer.

enge Korrelation zwischen dem Termin der erreichten Anfallsfreiheit und dem der Normalisierung der Hirnströme.

Fall 4. Hier wurde schon am 6. Tag nach Beginn der Medikation altersentsprechende Rhythmenbildung erreicht; die zuvor nachweisbaren spezifischen Veränderungen, wie generalisierte Dysrhythmie und Spike-wave-Krampfaktivität, sind nicht mehr nachweisbar und auch durch Mehratmung nicht zu provozieren. Das beim Kind Nr. 9 am 13. Behandlungstag abgeleitete EEG zeigte ebenfalls normalen Kurvenverlauf.

Abb. 1 stellt das EEG vor und nach Therapiebeginn bei Fall 1 gegenüber. Es handelt sich um ein 11,6jähriges Mädchen, das seit seinem 3. Lebensjahr an Absencen leidet, deren Frequenz sich in den letzten Jahren auf 30—40 pro die gesteigert hat. Große Anfälle sind nie beobachtet worden. Familiäre Belastung besteht nicht. Das gut beobachtete Kind — Tante ist praktizierende Kinderärztin — läßt keine Persönlichkeitsveränderungen erkennen, es ermüdet lediglich etwas schneller als früher, so daß die Schulleistungen etwas nachgelassen haben, aber immer noch über dem Klassendurchschnitt liegen. Es waren in den letzten Jahren die verschiedensten Medikamente versucht worden; das Kind war vor 1½ Jahren erstmalig vorgestellt worden. Wir versuchten zunächst, einem Vorschlag von RETT folgend, eine Behandlung mit Percorten (im Abstand von 3 Wochen je eine Injektion von 25 mg Percorten-Mikrokristall als Depot). Dabei verminderte sich zunächst die Anfallsfrequenz, ohne daß sich jedoch das Hirnstrombild günstig veränderte. 4 verschiedene Registrierungen vor Einleitung der Succinimidtherapie ergaben übereinstimmend den auf Abb. 1 oben wiedergegebenen Befund der generalisierten paroxysmalen 3—4/sec-Zwischenwellendysrhythmie und der 3/sec-spikes-waves-Krampfformationen, welche sowohl spontan auftraten als auch durch Hyperventilation provoziert werden konnten. Seit dem 6. Behandlungstag ist das Mädchen frei von Absencen. Die erst am 18. Behandlungstag durchgeführte EEG-Kontrolle zeigt dominierende regelmäßige 9—10/sec-α-Aktivität von 20—40 μV; Dysrhythmie oder Krampfströme fehlen. Spätere Kontrollen nach 1½, 4, 8 und 13 Monaten ergeben den gleichen altersentsprechenden Befund.

Eine Normalisierung des Hirnstrombildes war also bei sämtlichen Kindern, mit Ausnahme des unten zu besprechenden Patienten (Nr. 5) spätestens in der 6. Behandlungswoche eingetreten. Ob eine Normalisierung gegebenenfalls früher eingetreten war, ließ sich aus äußeren Gründen bei den ambulanten Patienten nicht eruieren, weil eben der Zeitpunkt der ersten EEG-Kontrolle nicht früher gelegt werden konnte. Die unerwartet günstige und prompte Beeinflussung der pathologischen bioelektrischen Äußerungen erwies sich auch bei zahlreichen späteren Ableitungen als ebenso konstant wie die einmal erreichte Anfallfreiheit!

Fall 5 nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als hier die Anfallsfreiheit ebenso wie die Normalisierung der Hirnströme erst nach einigen Monaten eintrat. Dieser atypische Verlauf dürfte auf Unterdosierung zurückzuführen sein. Bei dem leptomorphen, vegetativ- und affektlabilen Jungen bestanden die kurzdauernden Abwesenheitszustände erst seit ½ Jahr, sie traten am Tage etwa 3- bis 5mal auf; demnach war ihre zuverlässige Registrierung nicht möglich. Das EEG erbrachte paroxysmal im Abstand von 3—6 sec auftretende, vorwiegend über der Parietalregion lokalisierte bilateral-synchrone 3—5/sec-Zwischenwellenkomplexe von 50—80 μV, ferner Serien von 3/sec-spikes-and-waves, letztere spontan auftretend und durch Hyperventilation provozierbar. Das Medikament wurde innerhalb von 8 Tagen auf 3mal 1 Kapsel erhöht, und in den folgenden Wochen trat tageweises Sistieren der Absencen ein. Die erste EEG-Kontrolle 3½ Wochen nach Therapiebeginn ergab

Tabelle

Nr.	Name Geschlecht	Lebensalter (Jahre) bei Behandl.-Beginn	Lebensalter (Jahre) bei der Erstmanifestation	Zahl der Absencen pro die	Bisherige Therapie	Behandlung mit PM—671 Dosierung	Behandlung mit PM—671 Zahl der Absencen	Verlauf
1	Sch., K.-M. ♀	11,6	3	30—40	Antiepileptikum nach Prof. KIHS, Percorten-M.-Injektionen	1.—3. Tag: 2mal 1 Kapsel ab 4. Tag: 3mal 1 Kapsel	Seit dem 6. Tag anfallfrei	Keine Beschwerden oder Nebenerscheinungen. Medikation nach 12 Monaten beendet. 15 Monate anfallfrei
2	L., K. ♂	10	8,10	15—30	Mylepsin, Apydan, Percorten-M-Injektionen	1.—5. Tag: 2mal 1 Kapsel ab 6. Tag: 3mal 1 Kapsel	Seit der 3. Woche Reduzierung. Seit der 4. Woche anfallfrei	Zu Beginn nächtl. Einnässen und Pavor. Kopfschmerzen. Seit 3. Monat beschwerdenfrei. Inzwischen 11 Monate anfallfrei
3	N., U.-M. ♀	10	5	20—30	Luminal, Zentropil, Apydan, Mylepsin	1.—3. Tag: 2mal 1 Kapsel ab 4. Tag: 3mal 1 Kapsel	In der 1. Woche Reduzierung auf 3—5, seit 4. Woche anfallfrei	Kind ist lebhafter und weniger ermüdbar. Inzwischen 7 Monate anfallfrei
4	R., H. ♀	9,10	9,3	20—40	Percorten-M-Injektionen	1. und 2. Monat: 3mal 1 Kapsel 3.—6. Monat: 2mal 1 Kapsel	Seit der 1. Woche Reduzierung auf 2—5. Seit 3. Woche anfallfrei	Keine Beschwerden oder Nebenerscheinungen. Medikation nach 6 Monaten beendet. 10 Monate anfallfrei
5	N., R. ♂	9	8,5	3—5	keine	s. Text	s. Text	s. Text

6	Z., I. ♀	8,9	2,6	10—20	keine	1.—3. Woche: 2mal 1 Kapsel ab 4. Woche: 3mal 1 Kapsel	Seit der 2. Woche Reduzierung. Seit 5. Woche anfallfrei	Keine Beschwerden oder Nebenerscheinungen. Inzwischen 10 Monate anfallfrei
7	Sch., I. ♀	7,10	7,7	8—10	keine	1.—3. Tag: 2mal 1 Kapsel ab 4. Tag: 3mal 1 Kapsel	Seit dem 12. Tag anfallfrei	Keine Beschwerden oder Nebenerscheinungen. Inzwischen 7 Monate anfallfrei
8	T., D. ♂	6,7	6,2	10—20	Antiepileptikum nach Prof. KIHN, Tridione	1. Tag: 1 Kapsel 2.—5. Tag: 2mal 1 Kapsel 2.—4. Woche: 3mal 1 Kapsel seit 5. Woche: 2mal 1 Kapsel	Seit dem 4. Tag anfallfrei	Keine Beschwerden oder Nebenerscheinungen. Inzwischen 11 Monate anfallfrei
9	G., D. ♀	6,6	5,9	20—30	keine	1.—3. Tag: 2mal 1 Kapsel ab 4. Tag: 3mal 1 Kapsel	Seit dem 10. Tag Reduzierung. Seit 3. Woche anfallfrei	In den ersten Wochen Kopfschmerzen. Inzwischen 8 Monate beschwerden- und anfallfrei
10	Q., P. ♂	4	3,3	5—20	keine	1.—5. Woche: 2mal 1 Kapsel 2. und 3. Monat: 1mal 1 Kapsel ab 4. Monat: 2mal 1 Kapsel	Seit der 2. Woche anfallfrei	Keine Beschwerden oder Nebenerscheinungen. Inzwischen 8 Monate beschwerden- und anfallfrei

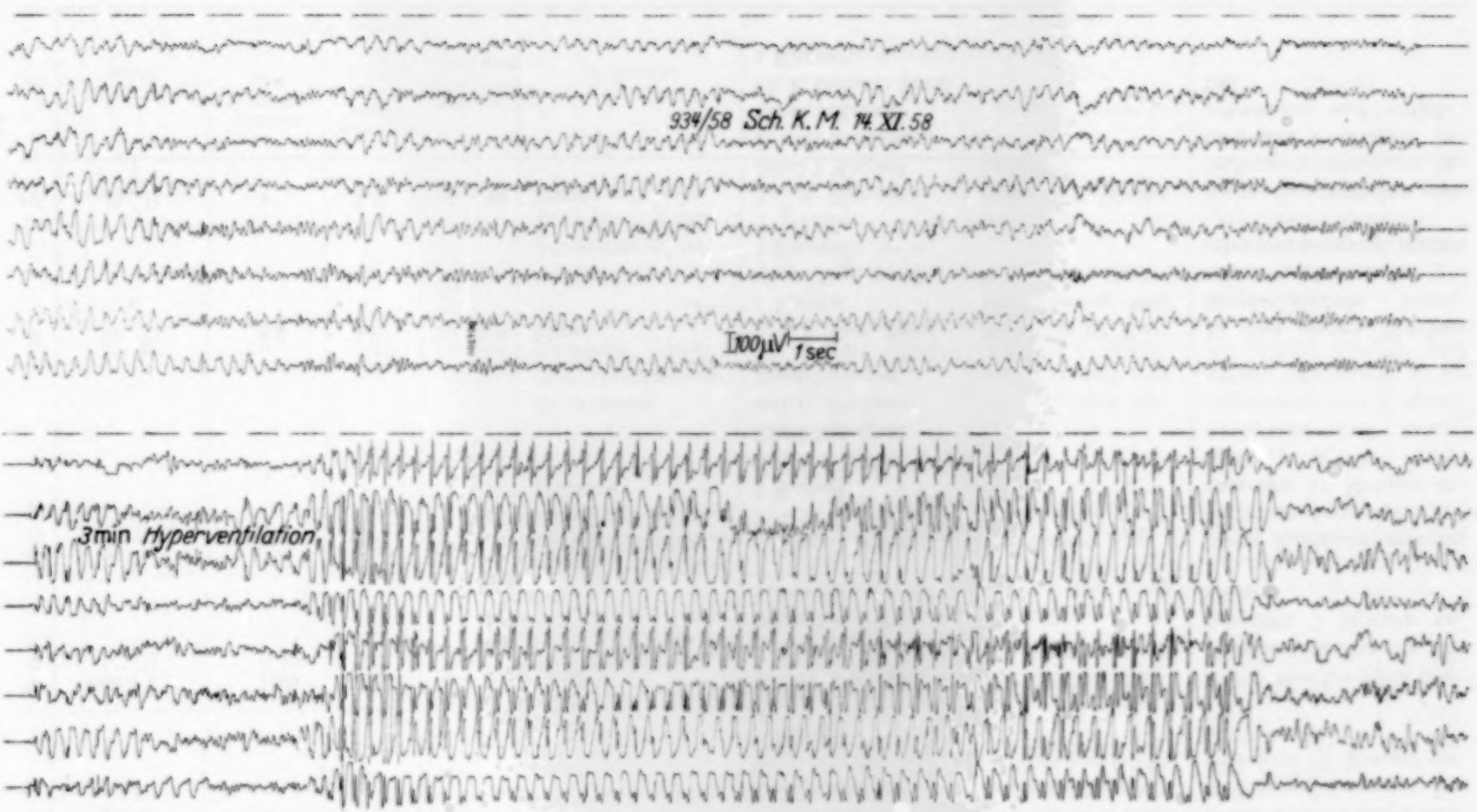


Abb. 1a. 11,6jähriges Mädchen (Fall Nr. 1). Ausschnitt aus dem EEG vom 14. 11. 1958. Oben: Vor der Hyperventilation (unipolar gegen gleiches Ohr). Unten: Nach 3 min anhaltender Hyperventilation (bipolare Längsreihe).

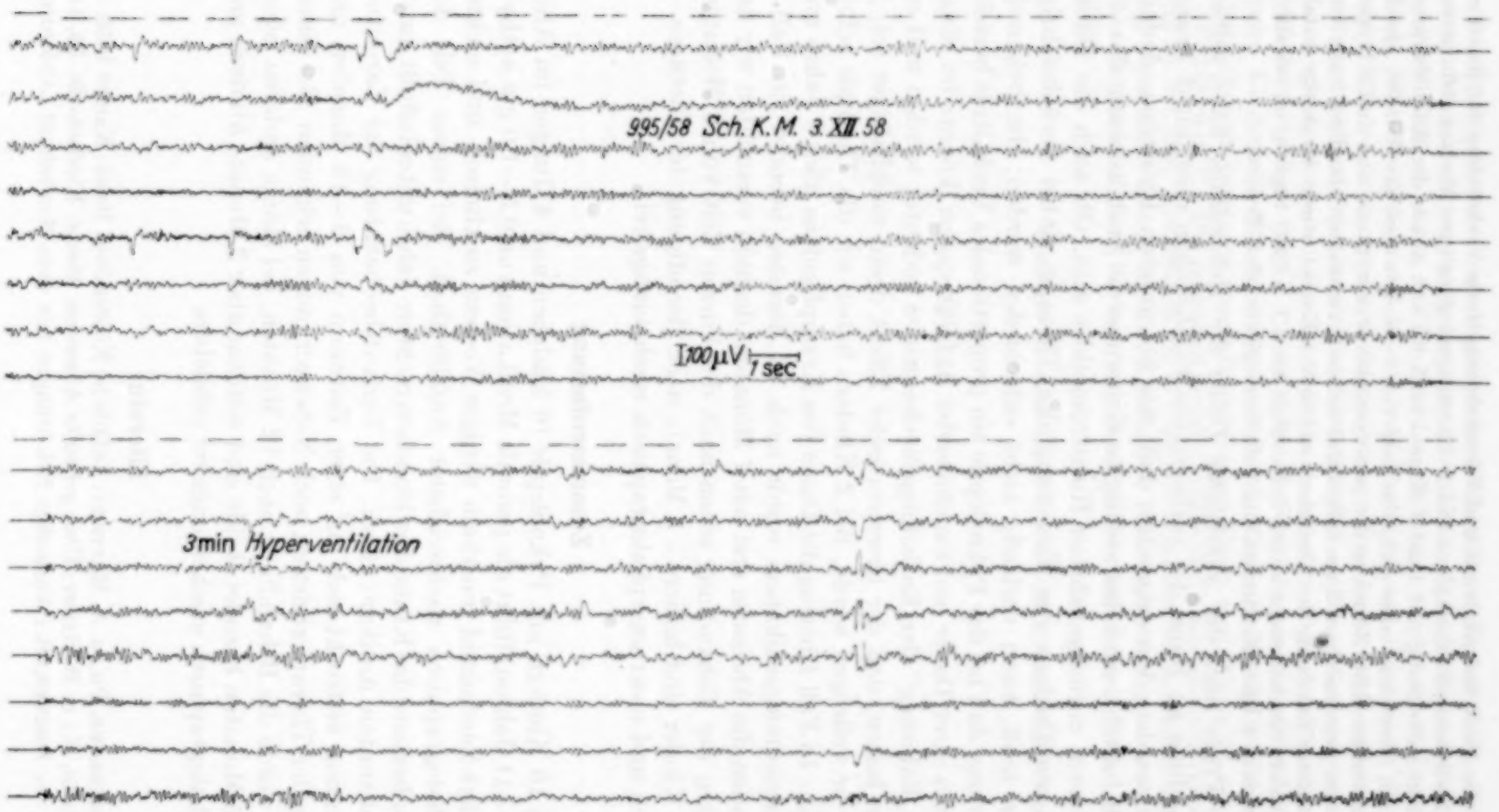


Abb. 1 b. Dasselbe Kind am 18. Behandlungstag. Oben: Vor der Hyperventilation (bipolare Längsreihe). Unten: Nach 3 min anhaltender Hyperventilation (bipolare Querreihen)

Fehlen der Petit Mal-Aktivität und Verminderung sowie Verkürzung der paroxysmalen Zwischenwellenkomplexe. Nach 2monatigem günstigen Verlauf reduzierten die Eltern selbständig auf 1mal 1 Kapsel täglich. Nun nahm die Anfallfrequenz wieder zu, überschritt aber nicht die Zahl von 6—8 Absencen pro Woche; gleichzeitig traten im EEG Zunahme der paroxysmalen Dysrhythmie und durch Hyperventilation provozierbare 3/sec-spikes-and-waves-Formationen ein. Erst nach vorübergehender Erhöhung der Tagesdosis auf 5mal 1 Kapsel wurde der Junge anfallfrei. Mittlerweile bekommt er seit 5 Monaten 4mal 1 Kapsel täglich, ist anfallfrei und bietet in 3 EEG-Kontrollen einen altersentsprechenden Befund.

Die Frage nach der *günstigsten Dauer der Behandlung* kann selbstverständlich an Hand der vorliegenden Erfahrungen noch nicht beantwortet werden. Vorausgesetzt, daß, wie bei unseren Patienten, Anfallfreiheit besteht, wird das wichtigste Kriterium die Stabilisierung des zur Altersnorm zurückgekehrten Hirnstrombildes sein. Ob auch die Dauer des Krampfleidens vor Einleitung der Therapie dabei berücksichtigt werden muß, kann vorläufig nicht entschieden werden; die bekannte Erfahrung, daß bei der Pyknolepsie ein proportionales Verhältnis besteht zwischen ihrer Dauer und zunehmender Anfallfrequenz, könnte im Sinne einer „Bahnung" der Entladungsmechanismen gedeutet werden und erwarten lassen, daß der therapeutische Effekt desto nachhaltiger sei, je früher er vollzogen werde. Bei 2 Kindern haben wir die Therapie schon beendet: In Fall 1 betrug die Dauer des Krampfleidens über 8 Jahre und die Succinimidmedikation wurde nach 12 Monaten beendet; in Fall 4 bestanden die Absencen erst seit 7 Monaten, deshalb versuchten wir das Absetzen der Behandlung schon nach der kurzen Zeit von 6 Monaten. Beide Kinder sind bisher — 3 Monate nach Beendigung der Therapie — klinisch und elektrencephalographisch erscheinungsfrei.

Zusammenfassung

Bei 10 Kindern mit Pyknolepsie (6 Mädchen und 4 Jungen im Alter von 4—11 Jahren) führt die perorale Medikation von 0,5—1,0 g α-aethyl-α-methyl-Succinimid innerhalb weniger Wochen zu klinisch und elektrencephalographisch nachweisbarer Anfallfreiheit. Bei einem Teil der Kinder bestand das Krampfleiden schon mehrere Jahre unbeeinflußt durch die bekannten Antikonvulsiva. Die Verlaufsbeobachtung der Zarontin-Medikation erstreckt sich auf einen Zeitraum von 8—15 Monaten und läßt weder Therapieresistenz noch Nebenwirkungen erkennen. Bei einem Kind wurde die Behandlung nach 12 Monaten, bei einem anderen schon nach 6 Monaten beendet, beide sind seitdem über 3 Monate klinisch und encephalographisch erscheinungsfrei geblieben.

Literatur

BAMBERGER, PH., u. A. MATTHES: Anfälle im Kindesalter. Basel: Karger 1959. — BENJAMIN, E., u. B. HINST: Über gehäufte Absencen. Mschr. Kinderheilk. **56**, 198 (1933). — DREYER, R.: Vorläufige Erfahrungen mit dem Succinimid „Celontin"

in der Epilepsiebehandlung. Medizinische **1959,** 801. — Gibbs, F. A., and E. L. Gibbs: Atlas of electroencephalography 2. Aufl. Bd. II. Cambridge: Addison-Wesley Press 1952. — Janz, D.: Die klinische Stellung der Pyknolepsie. Dtsch. med. Wschr. **80,** 1392 (1955). — Gezielte Therapie der Epilepsien. Dtsch. med. Wschr. **82,** 1158 (1957). — Jung, R.: Die praktische Anwendung des Elektroencephalogramms in Neurologie und Psychiatrie. Med. Klin. **1950,** 257 u. 289. — Neurophysiologische Untersuchungsmethoden. Handbuch der Inneren Medizin. Bd. 5/1. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953. — Pache, H. D.: Die Klinik der kindlichen Krampfleiden. Mschr. Kinderheilk. **102,** 42 (1954). — Rett, A.: Zerebrale Krampfkrankheiten des Kindesalters als vegetative Regulationsstörungen. Dtsch. med. Wschr. **79,** 556 (1954). — Rosenthal, C.: Die gehäuften kleinen Anfälle des Kindesalters (Pyknolepsie). Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **48,** 77 (1935). — Schaper, G.: Zur Milontinbehandlung sogenannter kleiner Anfälle. Kinderärztl. Prax. **23,** 55 (1955). — Vossen, R.: Über die antikonvulsive Wirkung von Succinimiden. Dtsch. med. Wschr. **83,** 1227 (1958).

Chefarzt Dr. med. Hans Gött, Bad Kreuznach, Viktoriastift

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 178—189 (1960)

Aus der Universitäts-Kinderklinik der Charité, Berlin
(damaliger Direktor: Prof. Dr. F. H. Dost)

Beitrag zur Therapie des nephrotischen Syndroms im Kindesalter*

Von

H. W. Rautenburg

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 19. Februar 1960)

Obwohl gerade in der letzten Zeit auch im deutschen Schrifttum mehrere Arbeiten über das nephrotische Syndrom (n. S.) im Kindesalter berichtet haben (Acker u. Schreier, Debré u. Royer, Goodman u. Baxter, Heymann, Lange), halten wir uns zur Mitteilung unserer eigenen, zum Teil andersartigen Erfahrungen bei der Therapie des n. S. berechtigt. In der vorliegenden Zusammenstellung wird über 51 klinische Nephrosebehandlungen innerhalb des Zeitraums vom 1. 1. 1951 bis zum 31. 10. 1959 berichtet.

Diese zeitliche Begrenzung hat ihre besondere Begründung darin, daß wir von einer eigentlichen „Therapie des n. S." an unserer Klinik erst seit 1951 sprechen können; in diesem Jahr begann Eg. Werner erstmals seine Behandlungsversuche mit Thiosemicarbazon. Bis zum Jahre 1951 wurde auch an der Universitäts-Kinderklinik der Charité versucht, das n. S., wie überall üblich, mit zum Teil rein palliativen Mitteln zu beeinflussen. Vor allem waren hier Harnstoffgaben, Bluttransfusionen, Ionenaustauscher, Ascitespunktionen, Thyreoidin- und Testovirongaben zu nennen. Bei allen diesen Maßnahmen konnte aber bei recht zweifelhaftem oder sogar negativem Effekt höchstens von „therapeutischen Versuchen" die Rede sein.

Eigenes Material und Einteilung

Eine Übersicht über die seit 1951 von uns wegen eines n. S. stationär behandelten Kinder gibt die Tabelle 1.

Wir unterteilten hier unter anderem in sog. Lipoidnephrosen und Fälle von Nephritisnephrosen. In die letztgenannte Gruppe ordneten wir alle Erkrankungen ein, die entweder unter unserer Beobachtung oder aber nach sicheren Angaben der Anamnese (Vorbehandlung durch andere Krankenhäuser oder einweisende Ärzte) mit entzündlichen Nierenerkrankungen begonnen haben. Hierunter rechneten wir auch ein Kind, dessen Erkrankung mit einem Blasenstein und ascendierender Cysto-Pyelonephritis begann, sowie ein n. S. als Begleiterkrankung bei einem Erythematodes visceralis. Alle anderen Fälle ohne nachweisbar vorausgegangene entzündliche Nierenerkrankungen sprachen wir als sog. Lipoidnephrosen an.

* Nach einem Vortrag auf dem Kinderärztlichen Abend der Universitäts-Kinderklinik der Charité, Berlin, am 11. 11. 1959.

Ausschlaggebend für den Erfolg oder Nichterfolg einer Therapie des n. S. ist für uns in den letzten Jahren immer das mit der Papierelektrophorese kontrollierbare Serumeiweißbild gewesen. Von einer Heilung oder wenigstens von einer vollständigen Remission eines n. S. sprechen wir nur, wenn keine klinischen Zeichen der Erkrankung mehr nachweisbar

Tabelle 1

Jahr	Zahl	♂	♀	Sog. Lipoidn.	Nephritis-Nephrose	Rezidive	Behandlung: TBI	ACTH	Cortison	Prednison	Prednisolon	Chloroquin	Komb. Hormone	Komb. Horm./TBI	Hepatopathie n. TBI	†
1951	4	2	2	2	2	—	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1952	1	1	—	1	—	—	1	1	—	—	—	—	—	1	—	—
1953	5	5	—	3	2	1	2	3	—	—	—	—	—	1	1	2
1954	3	3	—	2	1	1	1	3	1	—	—	—	1	1	—	—
1955	7	3	4	4	3	2	2	7	1	—	—	—	1	2	1	2
1956	8	4	4	2	6	2	3	5	6	—	—	—	5	3	—	1
1957	5	5	—	2	3	2	1	3	3	1	—	—	2	1	—	—
1958	11	8	3	5	6	1	6	2	4	10	2	1	5	6	3	3
1959	7	3	4	2	5	1	2	—	—	7	1	2	1	2	1	—
Insg.	51	34	17	23	28	10	22	24	15	18	3	3	15	17	6	8

Tabelle 2. *Verlaufseinteilung des nephrotischen Syndroms* nach DEBRÉ

1. Sog. akute Nephrose
(einmalige Schübe, die spontan in einigen Wochen abheilen),
2. schubweise, mit Remissionen auftretende Nephrosen, die im Laufe von 1—6 Jahren heilen,
3. trockene Form der Nephrose
(Proteinurie, Plasmaveränderungen, ohne Ödeme),
4. mit Ödemen beginnend, dann in einigen Wochen in trockene Form übergehend und für Jahre anhaltend,
5. gleichförmig-chronische Nephrose
(ständig ödematös, ohne Remissionen, über mehrere Jahre verlaufend),
6. anurisch beginnende Nephrose.

sind und wenn gleichzeitig auch das Serumeiweißbild eine Euproteinämie zeigt und der Serumcholesterinspiegel normale Werte erreicht hat.

Von Unterschieden im Behandlungserfolg vom Blickwinkel der Pathogenese her — etwa zwischen den Gruppen der sog. Lipoidnephrosen und der Nephritisnephrosen — konnten wir uns nicht überzeugen. Viel wesentlicher und für klinische Zwecke geeigneter erscheint uns eine Einteilung der verschiedenen Formen des n. S. nach dem Verlauf der Erkrankung, wie sie DEBRÉ u. ROYER gegeben haben (Tabelle 2). Wir haben nun weiterhin versucht, diese Einteilung nach dem Verlauf schematisch in Beziehung zur Prognose zu setzen und unser eigenes Krankenmaterial danach aufzugliedern (Abb. 1).

Dabei erkennt man, daß alle Verlaufsformen des n. S. in einer Zeit von Wochen bis zu Jahren sowohl in Heilung als auch in Niereninsuffizienz übergehen und damit schließlich zum Exitus letalis führen können. Die in der Abb. 1 in Klammern angegebenen Zahlen unserer eigenen Fälle zeigen in Übereinstimmung mit Debré u. Royer, daß das „n. S. mit schubweisem Verlauf" die häufigste Erkrankungsform im Kindesalter darstellt.

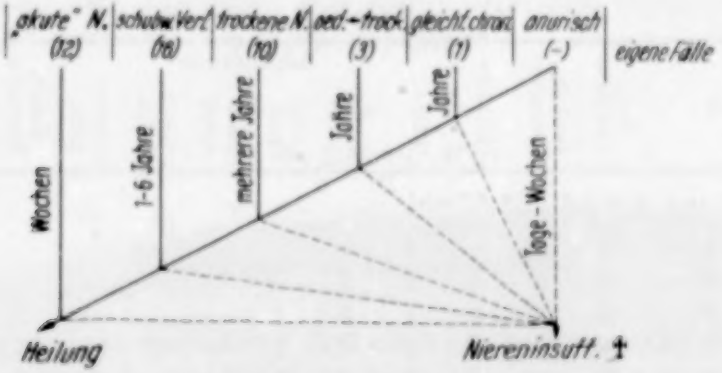


Abb. 1. Nephrotisches Syndrom (nach Debré)

In unserer Klinik hat sich vielmehr eine Einteilung der Fälle mit n. S. nach ihrem Behandlungsausgang bewährt, weil sich aus ihr gewisse prognostische Schlüsse ziehen lassen (Abb. 2).

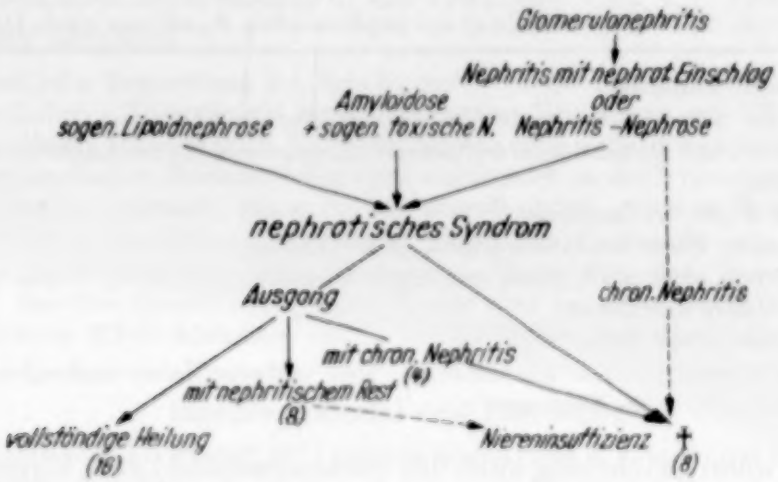


Abb. 2 Einteilung des nephrotischen Syndroms nach prognostischen Gesichtspunkten

Wir unterscheiden danach einen Ausgang des behandelten n. S. in vollständige Heilung (Kriterien siehe oben), einen Ausgang mit nephritischem Rest (bei Weiterbestehen einer Restalbuminurie oder Erythrurie ohne Nierenfunktionseinschränkungen) und den Ausgang mit chronischer Nephritis, den wir dann annehmen, wenn sich außer den Zeichen einer Albuminurie, Erythrurie, Cylindrurie, Hypertonie und Rest-N-Erhöhung noch eine Nierenfunktionsstörung im Konzentrations- und Verdünnungsversuch nach Volhard und pathologische Clearancewerte (PAH- und Inulinclearance) nachweisen lassen (Abb. 2). Diejenigen Fälle von n. S., die nach Behandlung in eine chronische Nephritis ausgehen, haben nach unseren Erfahrungen immer eine schlechte Prognose, da sie über kurz oder lang in der „globalen Nieren-

insuffizienz" (Rosenkranz) enden, während die mit einem nephritischen Rest ausgehenden Erkrankungen im Verlauf von Jahren doch noch zu einer vollständigen Heilung führen können.

Spezielle therapeutische Erfahrungen

Bezüglich der Allgemeinbehandlung legen wir größten Wert auf eine jeder weiteren Therapie vorangehende Fokalsanierung, wobei die Tonsillektomie und die Zahnsanierung grundsätzlich vorgenommen werden, bei Vorliegen einer Sinusitis zunächst die konservative, evtl. aber auch die operative Sanierung erfolgt. Die Kost besteht immer aus einer eiweißreichen und kochsalzfreien Diät.

Thiosemicarbazon

Die ersten Mitteilungen über Thiosemicarbazonbehandlungen des n. S. stammen von Heilmeyer, Eg. Werner sowie Lorenz, Falk u. Kaloud. In den folgenden Jahren berichteten Lorenz, Falk u. Hinrichs (1953), Althoff u. Kroff (1954), Neimann, Pierson u. Lascombes (1954), Durand u. de Toni (1955), Choremis und Mitarbeiter (1955), Werner (1957), Schäfer (1957), Rosenkranz (1958) sowie Acker u. Schreier (1959) meist über nur wenige thiosemicarbazonbehandelte Fälle mit sehr unterschiedlichem Effekt. Auf dem Internationalen Kongreß für Pädiatrie in Montreal 1959 wurde bei ausführlicher Diskussion über das n. S. im Kindesalter die Thiosemicarbazonbehandlung nicht erwähnt; an vielen europäischen Kinderkliniken scheint — wie wir uns selbst überzeugen konnten — diese Behandlungsmöglichkeit kaum bekannt zu sein. Eine ausführliche Berichterstattung über unsere mit Thiosemicarbazon behandelten Fälle erfolgt an anderer Stelle.

Wir führen die Thiosemicarbazonbehandlung des kindlichen n. S. nach den von Eg. Werner erarbeiteten Grundsätzen durch. Der Beginn der Behandlung erfolgt meistens mit einer Anfangsdosis von 0,25 bis 0,5 mg/kg/die bei 10tägigen Behandlungsphasen und dazwischenliegenden 3tägigen behandlungsfreien Intervallen. Dekadenweise wird das Medikament langsam in der Dosierung gesteigert bis zu einer Maximaldosis von 2—5 mg/kg/die. Wir benutzten in unseren Fällen die Thiosemicarbazonpräparate Conteben (Bayer) und Tebethion (VEB Promassol-Werk, Erfurt). Ein Effekt im Sinne des Auftretens einer Diurese und eines Rückganges der Albuminurie konnte bei den frischen, mit Ödemen einhergehenden Fällen von n. S. im allgemeinen in der 3.—4. Dekade der Behandlung beobachtet werden. Eine im Elektrophoresediagramm erkennbare Normalisierungstendenz der bestehenden Dysproteinämie war nicht vor der 6.—10. Dekade der Thiosemicarbazontherapie festzustellen. Prinzipiell haben wir versucht, mit dem Thiosemicarbazon bis zur Euproteinämie zu behandeln, was die Konsequenz einer Langzeittherapie bis zu 20 Dekaden und mehr in sich birgt.

Allerdings bietet die Thiosemicarbazontherapie auch ein Gefahrenmoment, das uns vor allem auch aus den ersten Zeiten der Contebenbehandlung der Tuberkulose bekannt ist, nämlich die Möglichkeit des Auftretens einer Hepatopathie. Wir sahen bei unseren 22 Thiosemicarbazonbehandlungen bei n. S. in 6 Fällen das Auftreten einer Leberschädigung. Die Gefahr der Hepatopathie ist um so größer, je schneller

die Behandlungsdosis des Medikaments gesteigert wird. In keinem der mit einer Leberschädigung einhergehenden Fälle konnte vor dem Beginn der Therapie ein Anhaltspunkt für das Vorliegen einer Funktionsstörung der Leber an Hand des klinischen und laboratoriumsmäßigen Befundes erhoben werden. Wir sind somit nicht in der Lage, von vornherein durch die Thiosemicarbazontherapie evtl. gefährdete Patienten zu erkennen und von dieser Therapie auszuschalten. In allen 6 Fällen von Hepatopathie infolge Thiosemicarbazonbehandlung war allmählich auftretendes Erbrechen das Initialsymptom. In 3 Fällen konnte eine Leberschwellung palpiert werden, 2mal wurden im Blutausstrich Stechapfelformen der Erythrocyten beobachtet, 5mal zeigte sich ein erhöhter Glanzkornwert der Lymphocyten (Dost u. Rind) und nur bei 2 schwerer geschädigten Patienten fielen Serumlabilitätsproben, Galaktosebelastung oder BSP-Clearance pathologisch aus. 5mal wurde bei den genannten 6 Fällen die Therapie abgesetzt, 1mal konnte das Thiosemicarbazon ohne Anzeichen einer manifesten Hepatopathie in reduzierter Dosis mit Erfolg hinsichtlich des n. S. weiter verabfolgt werden. Meist normalisierte sich das toxische Zustandsbild unmittelbar nach dem Absetzen des Medikaments; Spätschäden haben wir nicht beobachtet. In den oben erwähnten 2 Fällen mit offensichtlich schwererem Leberschaden behandelten wir mit intravenösen Dauertropfinfusionen von Laevulose, gaben Leberhydrolysate und Leberdiät. Einen manifesten Dauerschaden der Leber haben wir in keinem Falle feststellen können.

ACTH und Cortison

Die ersten Behandlungen des n. S. mit ACTH führten wir an unserer Klinik in den Jahren 1952 und 1953 durch, das Cortison stand uns seit 1954 zur Therapie zur Verfügung (s. Tabelle 1). Wir dosierten beide Mittel nicht über 3 mg/kg/die und behandelten mindestens 3 Wochen, meist jedoch bis zu 6 Wochen mit dieser Dosis und setzten die Therapie bei Erfolglosigkeit dann ganz ab oder gaben reduzierte Dosen über längere Zeit (evtl. bis zu etwa 6 Monaten) weiter. Auch hier versuchten wir möglichst bis zur elektrophoretisch erkennbaren Euproteinämie zu behandeln. Nicht alle Fälle sprachen auf die eingeschlagene Therapie an, bei einigen Patienten konnte Diurese und Rückgang der Albuminurie erreicht werden, aber keine Normalisierung der Serumeiweißkonstellation. Auch die intermittierende Behandlung mit ACTH und Cortison in wöchentlichem Wechsel konnte die Behandlungsergebnisse mit den genannten Mitteln nicht weiter verbessern. In jedem Falle stellte die Hormonbehandlung — wie überall — auch bei uns eine wesentliche Bereicherung der Therapie des n. S. dar.

Als Nebenwirkungen bzw. Komplikationen der ACTH- und Cortisontherapie sahen auch wir in fast allen Fällen das Auftreten von zum Teil

exzessiven Cushingsymptomen sowie oftmals einen Anstieg des Blutdrucks, der vereinzelt zum Absetzen der Therapie Veranlassung gab. Einem Kaliumverlust wurde durch perorale Gaben von Kalium chloratum vorgebeugt. In einem Fall sahen wir unter der ACTH-Therapie das Auftreten eines Hirnödems mit allgemeinen Krämpfen und Stauungspapille. Die ACTH-Therapie wurde sofort eingestellt, nach Behandlung mit intravenösen Barbituratgaben und Purinderivaten konnte der Zustand schnell gebessert und ein bleibender Schaden verhindert werden. Derartige Zustände von akutem Hirnödem bei ACTH-Therapie beobachteten wir auch in 2 etwa gleichartig behandelten Fällen von akutem rheumatischen Fieber.

Eine der Hormonbehandlung parallel laufende grundsätzliche Verabfolgung von Antibiotica führten wir im allgemeinen nicht durch, setzten die Therapie aber bei Auftreten von Virusinfekten, Infektionskrankheiten oder eitrigen Infektionen sofort aus und verabfolgten dann meist „Breitspektrumantibiotica". Eine manifeste Windpockeninfektion, auch -inkubation, sehen wir im Gegensatz zu DEBRÉ u. ROYER sowie ROSENKRANZ, die empfehlen, die Hormondosierung zu erhöhen, als absolute Kontraindikation für die Hormontherapie des n. S. an.

Prednison und Prednisolon

Prednison und Prednisolon führten wir in den Jahren 1957 und 1958 in unseren Therapieplan des n. S. ein (s. Tabelle 1). Im allgemeinen behandelten wir unsere Fälle mit einer Anfangsdosis von 1 mg/kg/die für beide Präparate. Die Dauer der mit gleichbleibender Dosis durchgeführten Therapie schwankte zwischen 4 und 6 Wochen, wobei wir von der 4. Behandlungswoche ab wöchentlich 1mal unter Aussetzen der Prednison- bzw. Prednisolongaben Depot-ACTH verabfolgten, um einer Inaktivitätsatrophie der Nebennierenrinde entgegenzuwirken. Bei einem Ansprechen der Erkrankung auf die Prednison- bzw. Prednisolontherapie setzten wir die Hormongaben in reduzierter Dosis bis zur Normalisierung der Serumeiweißwerte fort und gingen dann zu einer ambulanten Langzeittherapie mit Mengen von 5—10 mg pro die bei Konstanz der mittels Elektrophorese regelmäßig kontrollierten Serumeiweißkonstellation unter voller Belastung des Patienten über. Diese Langzeitbehandlungen erstreckten sich auf 4—6 Monate poliklinischer Kontrollen und haben sich uns besonders hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven bisher bewährt.

Der therapeutische Effekt auf Diurese und Albuminurie konnte bei Prednison und Prednisolon meist zwischen dem 6. und 10. Behandlungstag beobachtet werden; in 2 Fällen wurde dieser Effekt durch bewußt in dieser Zeit durchgeführte Ascitespunktionen unterstützt. Aber auch hier sprachen nicht alle Fälle auf die eingeschlagene Therapie an. Es hat den Anschein, daß die frischen, im ödematösen Stadium des n. S. zur

Behandlung kommenden Fälle auf Prednison besser ansprechen als die sogenannten „trockenen Formen" nach Debré u. Royer. Eine statistische Signifikanz ließ sich bei unseren insgesamt 21 so behandelten Patienten jedoch nicht errechnen.

Gegenüber dem ACTH und dem Cortison bieten Prednison und Prednisolon viele Vorteile: 1. ist die perorale Applikationsform für Kinder in jedem Falle günstiger als die Injektion von ACTH, 2. ist infolge der peroralen Verabreichung und guten Verträglichkeit eine ambulante Langzeittherapie überhaupt erst möglich geworden, 3. entwickeln sich die Cushingsyndrome weniger stark als beim ACTH oder Cortison, 4. bleibt der Kaliumstoffwechsel stabil, so daß keine Kaliumsubstitution notwendig ist, 5. haben wir wesentliche Blutdruckerhöhungen bei den von uns verabfolgten Dosen von Prednison und Prednisolon am vorliegenden Krankenmaterial nicht feststellen können (wohl aber bei einem mit gleichen Dosen behandelten Fall eines Erythematodes visceralis ohne n. S.). So erscheint uns zur Zeit für die auf die Therapie ansprechenden Fälle von kindlichem n. S. das Prednison oder das Prednisolon als das Mittel der Wahl. Die hauptsächlichste Gefahr der Prednisontherapie muß im Auftreten von Magen- oder Duodenalulcera gesehen werden (Literatur bei Langer).

Eines der von uns behandelten und über Jahre betreuten Kinder mit n. S. kam, nachdem das Mädchen über 16 Jahre alt geworden war und daher in der Kinderklinik nicht mehr behandelt werden konnte, nach Prednisonbehandlung eines Rezidivs in einer Medizinischen Klinik infolge eines perforierten Duodenalulcus mit nachfolgender diffuser Peritonitis trotz sofortiger Laparotomie ad exitum. 2mal sahen wir unter Prednisontherapie in unserer Klinik das Auftreten von Blutungen aus dem Harntrakt; in beiden Fällen handelte es sich nicht um Kinder mit n. S.

Chloroquin

Unsere bisher mit Chloroquin in der Behandlung befindlichen 3 Fälle gestatten uns noch keine Aussage bezüglich eines Therapieeffektes. Die erste Veröffentlichung über Chloroquin- bzw. Resochinbehandlung des n. S. erschien im August 1959 von Bäumer.

Kombinierte Behandlungen

Wir kennen an unserer Klinik für die Behandlung des n. S. im Kindesalter kein strenges oder starres Schema! Die Kombination der einzelnen zur Verfügung stehenden Therapeutica untereinander bzw. nacheinander scheint uns eine wesentliche Bereicherung des Therapieplanes zu sein. In 15 Fällen kombinierten wir die verschiedenen Hormonpräparate miteinander und konnten so in einzelnen Fällen, in denen mit ACTH kein Erfolg zu erzielen war, das Krankheitsgeschehen mit Cortison günstig beeinflussen. Auch sahen wir ein Ansprechen des n. S. auf die Prednisontherapie nach vorangegangenem, ohne Erfolg verlaufenen Behandlungs-

versuch mit ACTH und Cortison. In einem Fall beobachteten wir einen Erfolg mit Prednisolon, nachdem sich das Krankheitsbild gegenüber Prednison offensichtlich refraktär verhalten hatte. Derartige Kombinationen bzw. der Wechsel des Hormonpräparates hat sich uns verschiedentlich bei Auftreten von Rezidiven bewährt, die damit wieder einer Therapie zugänglich wurden.

Ganz besonders gern wechselten wir von der Hormontherapie zur Thiosemicarbazonbehandlung, in Einzelfällen mit Erfolg auch umgekehrt. Wir glauben, daß gerade hierin die große Bedeutung der Thiosemicarbazontherapie liegt. So sahen wir in fast allen Fällen, bei denen die Hormontherapie keinen Effekt zeitigte, ein günstiges Ansprechen auf die konsequent als Langzeittherapie durchgeführte Thiosemicarbazonmedikation, dies ganz besonders bei den sog. „trockenen Formen" des n. S. nach Debré u. Royer.

Da in keinem Fall von vornherein der Effekt auf irgendeine Therapieform vorauszusagen ist, verhalten wir uns zur Zeit so, daß — von absoluten Kontraindikationen wie etwa Varicelleninkubation und pyogenen Erkrankungen abgesehen — zunächst immer der Versuch einer Prednisonbehandlung unternommen wird, der bei günstigem Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie einen stationären Aufenthalt der Kinder von mindestens etwa 3 Monaten erfordert. Führt dieser Behandlungsversuch nicht zum Erfolg, so ist mit anderen Mitteln zu kombinieren; hierbei gehen wir gern auf die Thiosemicarbazontherapie über, was dann aber eine lange stationäre Behandlungsdauer bedingt.

Die Behandlungsdauer erstreckt sich in jedem Fall über Monate und verlängert sich bei mehreren Therapieversuchen unter Umständen erheblich. Unsere längste Behandlungszeit bei einem Kind beträgt jetzt $3\frac{1}{2}$ Jahre.

Rezidive des n. S. sind bei jeder Therapieform möglich. Bisher glauben wir, Rezidive mit einer langdauernden, möglichst niedrig dosierten, ambulanten Prednisontherapie am sichersten verhindern zu können; doch reicht zu einer endgültigen Beurteilung der Beobachtungszeitraum noch nicht aus.

Erfahrungen mit einer langdauernden, stoßweisen Steroidbehandlung des n. S., wie sie besonders von Lange und Mitarbeitern und auch von Debré und Mitarbeitern empfohlen wurde, besitzen wir nicht.

Zum Schluß mögen 2 derartige kombinierte Behandlungen an vereinfachten Abbildungen demonstriert werden.

Zur Abb. 3: Krbl.-Nr. 697/58, 9jähriger Junge, der mit einem n. S. nach vorangegangener klinisch beobachteter Nephritis wegen Fortbestehens der Albuminurie uns überwiesen wurde. Keine Ödeme! Deutliche Dysproteinämie, Albuminurie bis zu $3‰$ nach Esbach (etwa 3—4 g/die). Fokalsanierung schon durchgeführt. Nach Prednison und Prednisolon keine Besserung, deswegen Übergang auf Thiosemicarbazon. Deutlicher Effekt auf die Albuminurie nach etwa 4 Wochen. Zunahme des Gesamteiweißgehalts im Serum nach 3monatiger Therapie mit Tebethion, beginnende Normalisierung der Serumeiweißkonstellation. Nach 4monatiger Thiosemicarbazonbehandlung Auftreten einer Hepatopathie, die zum Abbruch der Behand-

lung veranlaßte; trotzdem weitere Normalisierung des Elektrophoresediagramms. Keine Albuminurie mehr. Ausgang mit nephritischem Rest (vereinzelt Hämaturie und Cylindrurie, keine Nierenfunktionseinschränkung). Ein aus diesem Grunde nochmals unternommener Versuch einer Prednisonmedikation zeigte bezüglich des n. S. einen ungünstigen Effekt, was am Wiederauftreten einer geringen Albuminurie und geringer Verschlechterung der Serumeiweißverhältnisse abzulesen ist; nach Absetzen des Prednisons wieder Normalisierung. Der Junge ist bis jetzt rezidivfrei (vgl. hierzu noch Acker u. Schreier).

Zur Abb. 4: Das jetzt 11jährige, zur Zeit noch in Behandlung stehende Mädchen kam im Mai 1956 erstmals in unsere Behandlung mit einem frischen n. S. im

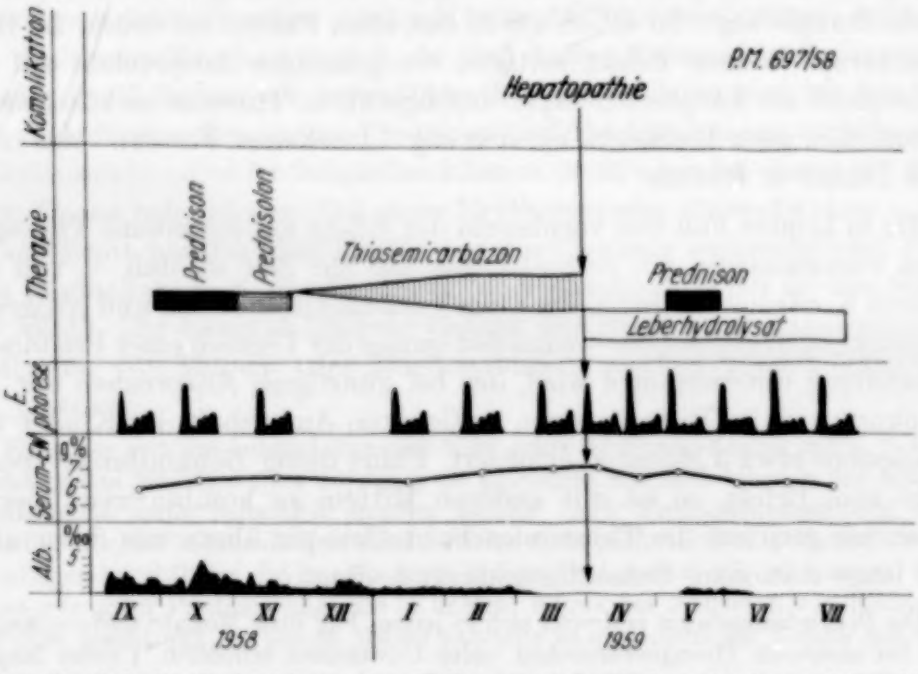


Abb. 3. Vereinfachte Verlaufskurve eines Falles von nephrotischem Syndrom mit kombinierter Behandlung

ödematösen Staidum nach einer Nephritis. Zunächst Tonsillektomie im Zuge der Fokalsanierung, dann kombinierte ACTH-Cortisontherapie unter Antibioticaschutz. Massive Albuminurie und Dysproteinämie. Kein Effekt der Behandlung. Moribunder Zustand mit extremen Ödemen, Ascites, ausgedehnter Darmmykose, fast totaler Alopecie, Erbrechen jeglicher Nahrung. Erst mit Bessaunahrung, anfangs per Sonde zugeführt, tritt wieder Ernährbarkeit ein. Im Januar 1957 Beginn einer Thiosemicarbazontherapie über insgesamt 26 Dekaden. Rückgang der Albuminurie erst nach 5—6monatiger Behandlung, im 7. Behandlungsmonat auch Besserung der Serumeiweißkonstellation. Nach erster, etwa 20monatiger stationärer Behandlung bei Euproteinämie, ohne Proteinurie unter voller Belastbarkeit (Schulbesuch) in 4wöchentliche poliklinische Beobachtung entlassen. Juli 1958 Wiederauftreten einer geringen Albuminurie, Oktober 1958 Rezidiv des n. S., das zur Wiederaufnahme in die Klinik führte. Prednison zeigte mäßigen Effekt auf die Proteinurie, konnte aber keine Normalisierung des Elektrophoresediagramms bewirken; deshalb Übergang auf Prednisolon. Auch hiermit ist keine Euproteinämie zu erreichen. Nach kurzfristiger Thiosemicarbazontherapie tritt eine Hepatopathie schwereren Grades auf, so daß ein Fortsetzen der Medikation unmöglich gemacht ist. Zur Zeit versuchen wir, das n. S. mit Chloroquin zu beeinflussen.

So möchten wir folgende Schlußfolgerungen aus der Durcharbeitung unserer 51 stationären Behandlungen von n. S. im Kindesalter ziehen:

1. Es gibt in der Therapie des n. S. im Kindesalter keine Alternative und kein starres Therapieschema.

2. Wir sind für jedes Mittel dankbar, das einen günstigen Einfluß auf das in vielen Fällen auch heute noch mit ungünstiger Prognose verlaufende Krankheitsbild zeigt.

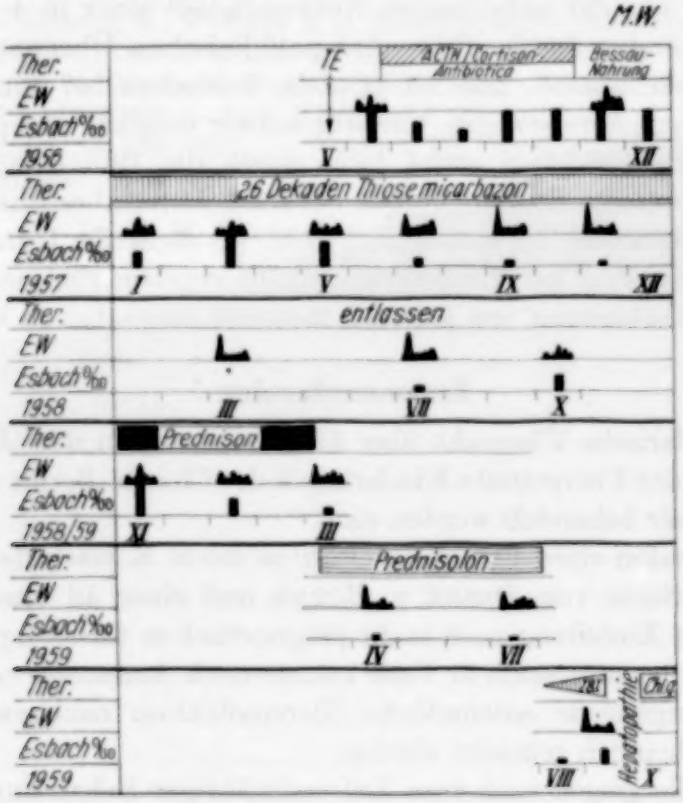


Abb. 4. Verlaufsübersicht über eine 3½jährige Behandlung eines kindlichen nephrotischen Syndroms

3. Wir halten es von größter Wichtigkeit, daß alle Therapieversuche in ausreichender Dosierung und über genügend lange Zeit erfolgen (vgl. Rosenkranz), dies besonders bei den nicht mehr ganz frischen Fällen und bei Rezidiven.

4. Wir raten dabei unbedingt zu kombinierten Behandlungen mit mehreren Medikamenten nacheinander, wobei wir das Beste von der Thiosemicarbazontherapie sahen, wenn die Erkrankung auf Steroidhormone nicht ansprach.

5. Bei der Verlaufsform der „akuten Nephrose" nach Debré u. Royer — nicht zu verwechseln mit der akuten Nephrose Volhards — erscheint die relativ kurzfristige Prednisonbehandlung gute Aussicht auf Erfolg zu besitzen; wobei allerdings auch die Spontanheilungsquote relativ hoch liegt.

6. Die besten Erfahrungen haben wir bisher mit einer stationären Prednisonbehandlung in einer Dosierung von 1 mg/kg/die über 4—6 Wochen gemacht, wenn die Prednisontherapie unter Umständen über Monate ambulant als Langzeittherapie mit 5—10 mg pro die fortgesetzt werden kann. Diese ambulante Weiterbehandlung der Kinder mit n. S. erfordert nun wiederum von seiten der Poliklinik eine mitunter recht schwierige Führung unserer kleinen Patienten bzw. eigentlich mehr der Eltern, die von der unbedingten Notwendigkeit einer in 4—6wöchentlichen Abständen durchzuführenden poliklinischen Überwachung überzeugt werden müssen. Dies ist oftmals, besonders bei stundenlangen, umständlichen Anreisewegen, nur sehr schwer möglich. Die poliklinische Überwachung erfolgt in erster Linie durch die Blutchemie (Gesamteiweißbestimmung, Elektrophorese, Serumcholesterinbestimmung, Rest-N und Ionogramm). In einzelnen Fällen, wo derartige Untersuchungsmöglichkeiten auch im Heimatkrankenhaus gegeben sind, stehen wir in brieflicher Verbindung, um jederzeit steuernd eingreifen zu können.

Zusammenfassung

1. Tabellarische Übersicht über 51 Kinder, die in den Jahren 1951 bis 1959 an der Universitäts-Kinderklinik der Charité Berlin wegen eines n. S. stationär behandelt worden sind.

2. Diskussion eines Einteilungsprinzips des n. S. nach den Verlaufsformen im Sinne von Debré u. Royer und einer an unserer Klinik entwickelten Einteilung nach mehr prognostischen Gesichtspunkten.

3. In 28 der insgesamt 51 Fälle konnte nach Anamnese oder Verlauf eine vorangegangene entzündliche Nierenaffektion nachgewiesen oder sehr wahrscheinlich gemacht werden.

4. 16 Fälle gingen nach zum Teil mehrjähriger Behandlung und Beobachtung in völlige Ausheilung über, 10 Fälle rezidivierten, bei 8 Kindern kam es zum Exitus letalis.

5. 22mal wurden Thiosemicarbazonbehandlungen durchgeführt, auf deren Wert besonders hingewiesen wird.

6. Über unsere Erfahrungen mit ACTH- und Cortison- sowie Prednison- und Prednisolontherapie wurde zusammenfassend berichtet.

7. Besonderer Wert wird auf die Kombination mehrerer Therapieformen gelegt, wenn mit Prednison kein Effekt zu erzielen ist. Ein starres Therapieschema wird abgelehnt. Der Erfolg einer Therapie ist in keinem Fall vorauszusagen.

Literatur

Acker, R., u. K. Schreier: Münch. med. Wschr. **101,** 221 (1959). — Althoff, H., u. K. Kroff: Z. Kinderheilk. **74,** 416 (1954). — Bäumer, A.: Med. Klin. **54,** 1429 (1959). — Choremis, K., N. Zervos, Ch. Wonta, Ch Moschidis u. K. Kiossoglou: Ann. pediat. (Basel) **185,** 279 (1955). — Debrè, R., u. P. Royer: Dtsch. med. Wschr.

83, 1529 (1958). — Debré, R., P. Royer, B. Leveque et Z. Minor: Sem. Hôp. Paris **32,** 263 (1956). — Dost, F. H., u. H. Rind: Dtsch. med. Wschr. **81,** 333 (1956). — Durand, P., et E. Jr. de Toni: Ann. pediat. (Basel) **185,** 225 (1955). — Goodman, H. C., and J. H. Baxter: J. Amer. med. Ass. **165,** 1798 (1957). — Heilmeyer, L.: Dtsch. med. Wschr. **76,** 955 (1951). — Heyman, W.: Klin. Wschr. **36,** 293 (1958). — Lange, K., G. Treser, L. B. Slobody u. E. Wassermann: Dtsch. med. Wschr. **84,** 1442 (1959). — Lange, K., E. Wassermann u. L. B. Slobody: J. Amer. med. Ass. **168,** 377 (1958). — Langer, G.: N. öst. Z. Kinderheilk. **4,** 389 (1959). — Lorenz, E., W. Falk u. R. Hinrichs: Mschr. Kinderheilk. **101,** 292 (1953). — Lorenz, E., W. Falk u. H. Kaloud: Mschr. Kinderheilk. **100,** 315 (1952). — Neimann, Pierson et Lascombes: Arch. franç. Pédiat. **9,** 1943 (1954). — Rautenburg, H. W.: Mschr. Kinderheilk. (im Druck). — Rosenkranz, A.: Wien. klin. Wschr. **70,** 442 (1958). — Arch. Kinderheilk. **160,** 112 (1959). — Schäfer, H.: Kinderärztl. Prax. **25,** 498 (1957). — Werner, Eg.: Mschr. Kinderheilk. **101,** 253 (1953). — Berl. Med. **8,** 69 (1957).

Dr. H. W. Rautenburg, Berlin N 4, Schumannstraße 20—21, Universitäts-Kinderklinik der Charité

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 190—196 (1960)

Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie Dresden
(Direktor: Prof. Dr. Dr. G. O. Harnapp)

Die Bestimmung des extracellulären Flüssigkeitsvolumens bei gesunden und kranken Kindern*

Von

Harald Stein

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 18. Februar 1960)

Das Wasser nimmt eine zentrale Stellung im Leben aller Organismen ein. Im Laufe der intra- und extrauterinen Entwicklung des Menschen wechselt nicht nur der absolute, sondern auch der relative Anteil am Gesamtgewicht. Das Kind, besonders der Säugling, hat einen hohen Wassergehalt und ist bei Störungen im Wasserhaushalt stärker gefährdet als der Erwachsene, bei dem der relative Wasseranteil am Körpergewicht geringer ist.

Nach dem Auftreten in den verschiedenen Räumen trennt man das *extracelluläre Wasser* von der *intracellulären Flüssigkeit* ab. Die *extracelluläre Flüssigkeit* (ECF) setzt sich zusammen aus dem Wasser im Interstitium und dem Plasmawasser. Exakt müßte man auch das Sekret der Drüsen, den Liquor cerebrospinalis und das Augenkammerwasser von der interstitiellen Flüssigkeit abtrennen.

Die 3 Flüssigkeits*räume* mit dem intracellulären, interstitiellen und Plasmawasser werden von 2 verschiedenen Membrantypen voneinander abgegrenzt: Die Capillarmembran und die Zellmembran. Durch die Capillarmembran erfolgt ein freier und rascher Austausch aller gelösten Bestandteile mit Ausnahme der hochmolekularen Substanzen, die Träger des kolloidosmotischen Druckes sind (Starlings-Prinzip). Bei den Zellmembranen besteht eine selektive Permeabilität und ein aktiver Transportmechanismus, wobei die einzelnen Zellen in den verschiedenen Organen spezielle Eigenschaften besitzen[15]. Die beiden Membrantypen haben verschiedene Molekulargrenzgrößen für die Porenpassage nicht lipoidlöslicher Moleküle und eine unterschiedliche Wasserdurchlässigkeit. Die Capillarmembran läßt Moleküle bis zu einem Molekulargewicht von etwa 68000 (Molekülradius 32,5 A) passieren, während die Zellmembarn nur kleinere Moleküle mit einem Molekulargewicht von 180 (Molekülradius 3,75 A) durchläßt[1].

* Auszugsweise vorgetragen auf der Herbsttagung der Sächs.-Thür. Gesellschaft für die Kinderheilkunde am 10. 10. 1959 in Erfurt.

Der ständige Flüssigkeitsstrom gewährleistet die Versorgung der Zellen mit Nährstoffen und den Abtransport von Dissimilationsprodukten. Der Wasserhaushalt im menschlichen Körper ist abhängig vom Alter, Gewicht, Fettgehalt, der Größe und Körperoberfläche der zu untersuchenden Person. Außerdem bestehen individuelle Unterschiede.

Tabelle 1. *Die Abhängigkeit des extracellulären Flüssigkeitsraumes vom Körpergewicht*

Autor	Testsubstanz	Berichtsjahr	Welche Kinder wurden untersucht	Ergebnis
Burmeister	Thiosulfat	1957	Kleinkinder u. Schulkinder	22%
Rodeck u. Röttger	Rhodanid	1958	Säuglinge, Kleinkinder u. Schulkinder	47 — 24,4%
Friishansen	Thiosulfat	1957	Säuglinge, Kleinkinder u. Schulkinder	41,6 — 19,9%
Schneegans	Thiosulfat	1949	Säuglinge	35 — 27%

Die Größenbestimmung der ECF läßt sich auf verschiedene Art durchführen. Neben dem Inulin verwendet man Chloride, Sulfate, Bromide und Rhodanid. Die genannten Stoffe werden in einer bestimmten Menge intravenös injiziert und verteilen sich nach einiger Zeit auf die einzelnen Gewebsräume, bleiben aber größtenteils extracellulär und werden nur langsam ausgeschieden. 2 Std nach der Injektion ist eine gleichmäßige Verteilung der Testsubstanz eingetreten. Zu diesem Zeitpunkt erfolgt die 2. Blutentnahme. Aus der Höhe der Konzentration der Testsubstanz kann die Größe der ECF errechnet werden.

Da der *extracelluläre Raum* keine anatomisch exakt faßbare Einheit ist und einige zur Untersuchung herangezogene Anionen nicht in voller Höhe extracellulär bleiben, ist es nicht verwunderlich, daß verschiedene Autoren zuweilen zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen, wenn sie nicht die gleiche Testsubstanz benutzen (Tabelle 1).

Es ist deshalb üblich geworden, nicht mehr vom ECF allgemein, sondern vom Inulinraum, Kochsalzraum, Rhodanidraum, Sulfatraum usw. zu sprechen, um vergleichbare Werte zu haben. Der Inulinraum kommt wahrscheinlich dem extracellulären Raum in der wirklichen Ausdehnung am nächsten, da Inulin bis auf einen geringen Teil extracellulär bleibt; doch ist diese Substanz nur bei nicht ödematösen Patienten anwendbar[3, 8, 9, 14]. Wir verwendeten Rhodanid für unsere Untersuchungen, da wir uns auch für den Wasserhaushalt der Patienten mit Ödemen interessierten. Das Anion SCN dieses Salzes dringt in geringer Menge in die

Erythrocyten und in die Darmmucosa ein, außerdem wird ein Teil an Eiweiß gebunden, so daß der Rhodanidraum etwas größer ist als die übrigen Räume (etwa 5%)[5, 7]. Orientierende Untersuchungen bestätigen uns diese in der Literatur angegebenen Unterschiede.

Methode

Die Bestimmung des Extracellulärraumes erfolgte nach der von MOLENAAR u. ROLLER[11] angegebenen Methode. Dem nüchternen Patienten wurden 5—7 ml Blut zur Leerwertbestimmung abgenommen und anschließend eine abgemessene Menge Rhodanid (10 mg/kg) injiziert. Bei kleinen Kindern war die Lösung 2prozentig, bei größeren 4prozentig. Nach 2 Std war eine ausreichende Verteilung des Rhodanids im Körper eingetreten, so daß zu diesem Zeitpunkt die 2. Entnahme erfolgte. Voruntersuchungen hatten uns gezeigt, daß nach 2 Std keine nennenswerte Verteilung mehr eintritt. Zu gleichem Ergebnis kam EICHLER[4] u. a. Unmittelbar nach der Blutentnahme wurde der Patient aufgefordert, Urin zu lassen. Die weitere Bestimmung des Rhodanids erfolgte kolorimetrisch mit Eisen-III-Chlorid. Beide Stoffe ergeben einen roten Farbstoff, der wegen seiner Intensität quantitative Rückschlüsse zuläßt.

Von dem entnommenen Blut wurde durch Zentrifugieren das Serum gewonnen und eine bestimmte Menge (3 ml) mit gleichen Teilen einer 20prozentigen Trichloressigsäure zur Enteiweißung versetzt, anschließend filtrierten wir den Ansatz und gaben zu 2 ml Filtrat 2 ml Reissnersche Lösung (2 Teile 10prozentige HNO_3 + 1 Teil n-Eisen-III-Chlorid und 1 Teil H_2O) und füllten auf 10 ml mit Wasser auf (bei kleineren Serummengen kann auch mit dem halben Ansatz gearbeitet werden). Die entstehende Rotfärbung haben wir mit dem Universalspektrophotometer mit lichtelektrischer Meßeinrichtung A (Zeiss, Jena) in 20 mm Schichtdicke mit dem Filter S 43 gemessen, wobei wir die Ablesung immer 15 min nach Zugabe der Reissnerschen Lösung durchführten. Als Vergleichslösung diente das Leerserum, das zuvor in der gleichen Weise verarbeitet wurde. Die ermittelten Werte übertrugen wir auf eine vorher angelegte Eichkurve und konnten von dieser die Menge Rhodanid in Milligramm-Prozent ablesen. Die Berechnung der ECF erfolgte durch die Formel:

$$V = \frac{100 \text{ (injiz. Menge Rhodanid in mg} - \text{ausgeschiedener Menge Rhodanid in mg)}}{\text{gefundenen Serumwert}}$$

Der Abzug des ausgeschiedenen Rhodanids von der injizierten Menge macht sich nach unseren Erfahrungen erforderlich, da er zuweilen sehr hoch ist. Andere Autoren vernachlässigten ihn, da er bei ihnen das Endergebnis nur um etwa 1% verschiebt[5].

Ergebnisse

Wir führten zunächst Untersuchungen an normalgewichtigen Kindern durch, um Normalwerte zu erhalten. Die Ergebnisse bei 33 Kindern im Alter von 2—15 Jahren zeigt die Abb. 1. Es ist darauf ersichtlich, daß mit steigendem Gewicht der absolute Gehalt an extracellulärem Wasser zunimmt. Dies war zu erwarten und ist auch von anderen Autoren bestätigt worden.

Fettsüchtige haben anscheinend einen kleineren Extracellulärraum als Normalgewichtige, da ihre Werte außerhalb und unter der Normalkurve liegen. Da das Fettgewebe als nahezu wasserfrei anzusehen ist, mag es

erlaubt sein, bei Kindern mit einer Adipositas das Übergewicht vom Gesamtgewicht abzuziehen. Bestimmt man so das Gewicht nach der individuellen Größe und setzt dieses mit dem Wasserwert ein, so liegt der

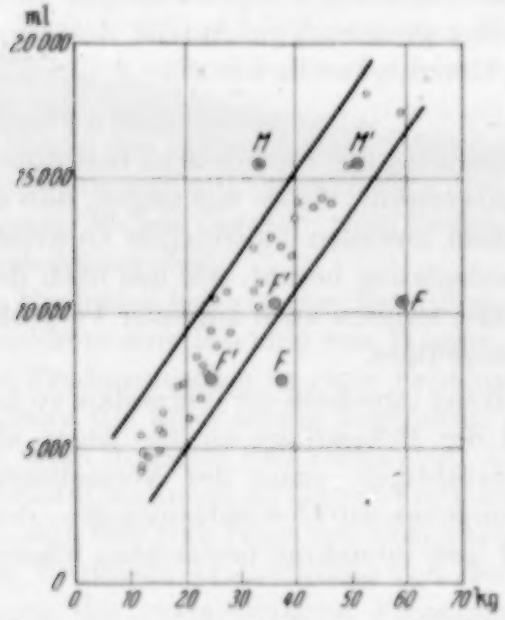


Abb. 1

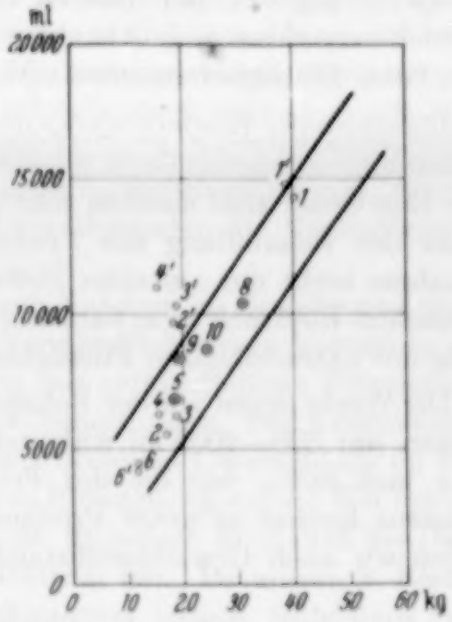


Abb. 2

Abb. 1. Normalwerte des extracellulären Flüssigkeitsvolumens, das mit Rhodanid ermittelt wurde

Abb. 2. Größenveränderungen des extracellulären Flüssigkeitsraumes vor und nach Prednisonbehandlung

Punkt innerhalb der Normalkurve. Bei Magersüchtigen liegt der gefundene Wert für den extracellulären Flüssigkeitsraum ebenfalls außerhalb, ist aber größer als der Normalgewichtiger. Auch hier erreicht man

Tabelle 2. *Die Abhängigkeit des extracellulären Flüssigkeitsraumes vom Körpergewicht*

kg	Anzahl der Kinder	Durchschnittsgewicht (kg)	Extracellulärer Flüssigkeitsraum (ml)	Prozent vom Körpergewicht
10—20	9	15,9	5810,42	36,4
20—30	10	24,7	8635,26	34,7
30—40	7	35,7	11711,60	32,8
40—50	5	46,2	14214,74	30,7
50—60	2	56,6	17729,92	31,3

durch Bestimmung des Gewichts bei individueller Länge ein Einrücken des Wertes in den normalen Kurvenverlauf.

Der relative Anteil des extracellulären Wassers am Gesamtgewicht nimmt ab, was aus Tabelle 2 zu erkennen ist.

Hier haben wir das Durchschnittsgewicht der Kinder und die Durchschnittsgröße des extracellulären Raumes errechnet und beide Werte in Beziehung zueinander gesetzt, so daß wir den prozentualen Anteil des

extracellulären Raumes am Gesamtgewicht angeben konnten. Bei einer Gewichtszunahme um 10 kg steigt das extracelluläre Flüssigkeitsvolumen um rund 3000 ml. Prozentual zum Gesamtgewicht tritt allerdings eine Verkleinerung ein. Bei unseren Untersuchungen ergab sich pro 10 kg Gewichtszunahme eine Abnahme des prozentualen Anteils des extracellulären Flüssigkeitsraumes zum Gesamtgewicht um 2%.

Bei mehreren Kindern war es uns möglich, den extracellulären Flüssigkeitsraum vor und während der Behandlung mit Prednison zu bestimmen. Die Ergebnisse sind insofern sehr interessant, als sie uns zeigen, daß die unter der Behandlung mit Prednison zuweilen auftretende Gewichtszunahme nicht nur auf einer Fettanlagerung beruht, wie das nach dem klinischen Eindruck zu erwarten wäre, sondern auch auf einer Vergrößerung des extracellulären Flüssigkeitsraumes.

Die Werte liegen vor der Behandlung innerhalb der Normalkurve und steigen um 500—4000 ml während der Behandlung an. Sie liegen also über und nicht, wie die der Fettsüchtigen, unter der Normalkurve. Meistens kommt es unter Prednisongaben zu Gewichtsanstiegen, doch haben wir auch Gewichtsstillstand und -abnahme beobachten können.

Diskussion

Unsere Normalwerte stimmen mit denen in der Literatur angegebenen gut überein, wenn man Methode und Testsubstanz berücksichtigt[12]. Sie liegen höher als die mit Thiosulfat ermittelten (Burmeister[2], Friis-Hansen[6]). Die Ursache dieses Verhaltens ist, wie schon erwähnt, daß die angewandten Substanzen nicht nur in den extracellulären Flüssigkeitsraum diffundieren, sondern teilweise, gebunden an Eiweiß und in die Zellen eingedrungen, der Bestimmung entgehen und somit einen größeren Raum vortäuschen.

Einzelne Gebiete des extracellulären Flüssigkeitsraumes werden von der Flüssigkeitsbewegung nur langsam erfaßt und gehen bei der Bestimmung des extracellulären Flüssigkeitsraumes mit der einmaligen Injektion verloren. Sie werden deshalb auch definitionsgemäß abgetrennt und man spricht von dem üblicherweise erfaßten Raum als von dem physiologisch-aktiven Teil des extracellulären Flüssigkeitsraumes[16].

Die scheinbare Verminderung des extracellulären Flüssigkeitsraumes bei Fettsüchtigen wurde auch von Burmeister beobachtet. Bei Abzug des aus Fett bestehenden Übergewichtes konnte dieser Autor sogar eine leichte Erhöhung des extracellulären Flüssigkeitsraumes feststellen. Bei Untergewichtigen stimmen unsere Ergebnisse ebenfalls mit denen von Burmeister überein. Mit der Thiocyanatmethode hat Ludmany bei 18 atrophischen Säuglingen den extracellulären Flüssigkeitsraum zu Beginn und nach erfolgreicher Behandlung gemessen. Seine Ergebnisse

zeigen, daß bei der Gewichtszunahme Untergewichtiger der extracelluläre Flüssigkeitsraum absolut etwas zunimmt, der prozentuale Anteil am Gesamtgewicht jedoch abnimmt, d. h., daß vorwiegend Fett angelagert wird, welches nur einen geringen Wassergehalt besitzt (10%).

McCance[10] hat 3 frühgeborenen Säuglingen und neugeborenen Schweinen Milch verabreicht, der 0,5 bzw. 0,7% Natriumchlorid zugesetzt worden war. Durch die Kochsalzzugaben erfolgte eine hyperosmotische Ausdehnung des extracellulären Flüssigkeitsraumes und pathologischer Gewichtsanstiege mit Ödembildung und Anstieg von Natrium und Chlor im Serum. Wurde das Salz weggelassen, verschwanden die Veränderungen nach kurzer Zeit.

Prednison bewirkt eine Retension von Natrium im Gewebe und dieses wiederum eine Bindung von Wasser. Verständlicherweise kommt es also bei Prednisongaben zu einer Erhöhung des extracellulären Flüssigkeitsraumes wie auch unsere Ergebnisse erkennen lassen. Die Vergrößerung ist nicht in jedem Fall vorhanden. Auch bestehen Unterschiede im Hinblick auf die Zunahme des extracellulären Flüssigkeitsraumes. Wir nehmen an, daß dies eine Frage der Dosierung ist. Sicherlich wird auch die Dauer der Prednisonverabreichung von Bedeutung sein. Da unsere 2. Bestimmung des extracellulären Flüssigkeitsraumes jedoch frühestens nach 6 Wochen erfolgte, sind die Werte miteinander vergleichbar und die Frage der Dauer der Behandlung in diesem Zusammenhang bedeutungslos.

Zusammenfassung

Bei 33 Kindern im Alter von 2—15 Jahren wurde mit *Natrium-Rhodanid* die Größe des extracellulären Flüssigkeitsraumes bestimmt. Mit steigendem Gewicht nimmt der extracelluläre Flüssigkeitsraum absolut zu, relativ jedoch ab. Die Werte liegen zwischen 5,8 l bei 10—20 kg schweren Kindern und steigen auf 17,7 l an, wenn das Körpergewicht 50—60 kg beträgt. Der extracelluläre Flüssigkeitsraum bei übergewichtigen Kindern ist infolge des verminderten Wassergehaltes des Fettgewebes kleiner, bei untergewichtigen ist er größer als bei normalgewichtigen. Wird bei den über- bzw. untergewichtigen Kindern das Gewicht nach der individuellen Größe bestimmt und der vorher ermittelte Wasserwert berücksichtigt, so liegt der Wert innerhalb des Normalbereiches. Durch *Prednison* kommt es zur Vergrößerung des extracellulären Flüssigkeitsraumes, für dessen Größenzunahme die Dauer und die Höhe der Dosierung ausschlaggebend sind.

Literatur

[1] Bayliss, L. E., P. M. I. Kerridge and D. S. Russell: Zit. n. W. Wilbrandt. [2] Burmeister, W.: Mschr. Kinderheilk. **105**, 134—138 (1957). — Cheek, D. B.: Zit. n. V. Friedberg. — [4] Eichler, O.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exper. Path. Pharmak. **212**, 95—97 (1950/51). — [5] Friedberg, V.: Der Wasserhaushalt

und die Nierenfunktion in der normalen und pathologischen Schwangerschaft. Leipzig: Thieme 1950. — [6] FRIIS-HANSEN, B. J.: Acta paediat. (Uppsala) **46**, 110 (1957). — [7] HUNGERLAND, H.: Biologische Daten für den Kinderarzt. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1954. — [8] LAST, J. H., and G. O. DONALD: Zit. n. V. FRIEDBERG. — [9] MANERY, I. F.: Zit. n. V. FRIEDBERG. — [10] MCCANCE, R. A., and E. H. WIDDOWSON: Acta paediat. (Uppsala) **46**, 337—353 (1957). — [11] MOLENAAR, H., u. D. ROLLER: Z. klin. Med. **136**, 1—32 (1939). — [12] RODECK, H., u. H. RÖTTGER: Z. Kinderheilk. **74**, 610 (1954). — [13] SCHNEEGANS, E.: Zit. n. H. HUNGERLAND. — [14] SCHWARTZ, J. L., D. SCHACHTER u. N. FREINKEL: Zit. n. V. FRIEDBERG. — [15] WILBRANDT, W.: 3. Deutsches Elektrolyt-Symposion Kassel 1959.

Dr. HARALD STEIN, Dresden A 16, Fetscherstraße 74,
Kinderklinik der Medizinischen Akademie

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 197—212 (1960)

Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie Dresden
(Direktor: Prof. Dr. Dr. G. O. Harnapp)

Die Blutgerinnung bei Frühgeburten

Von
Gottfried Rogner

Mit 11 Textabbildungen

(Eingegangen am 7. Februar 1960)

Durch die Entwicklung der modernen Gerinnungsphysiologie in den letzten 15 Jahren und durch die Erarbeitung einfacher Untersuchungsmethoden wurden in der Kinderheilkunde, insbesondere beim Neu- und Frühgeborenen Untersuchungen ermöglicht, die einen Einblick in das Verhalten der einzelnen Gerinnungsfaktoren nach der Geburt und in den ersten Lebenswochen gestatten. Es ist seit langem bekannt, daß im mütterlichen Blut kurz vor der Entbindung eine erhebliche Konzentrationszunahme fast sämtlicher für die Gerinnung notwendiger Faktoren festgestellt werden kann, die einerseits zweckmäßig wegen der zu erwartenden großen Wundflächen ist, aber andererseits zu der erhöhten Thrombosegefahr führt. Im Nabelvenenblut hingegen und noch mehr im Neugeborenenblut konnte durch zahlreiche Reihenuntersuchungen eine deutliche Verminderung der meisten Gerinnungsfaktoren festgestellt werden. Das beim gesunden Menschen vorhandene stabile Gleichgewicht zwischen gerinnungsfördernden und gerinnungshemmenden Faktoren ist bei der Mutter zugunsten der Gerinnungsbeschleunigung und beim Neugeborenen zugunsten der Gerinnungsverzögerung verschoben. Durch diese Verminderung der einzelnen Gerinnungsfaktoren wird im Neugeborenenalter die Voraussetzung für die erhöhte Blutungsbereitschaft ermöglicht, die durch zusätzliche Schäden (Stress durch den Geburtsakt mit nachfolgender Heparinvermehrung (de Sousa), Anoxämie mit verminderter Capillarresistenz, erhöhter Abfall der Faktorenkonzentrationen während der ersten Lebenstage) manifest in Erscheinung tritt. Die Pathogenese der Blutungsbereitschaft Neugeborener läßt sich also nur in Ausnahmefällen mit der seit langem bekannten Hypoprothrombinämie allein erklären, sie ist meist komplexer Art und kann häufig nicht durch die Verminderung eines oder sogar mehrerer Gerinnungsfaktoren erklärt werden. Zu dieser Annahme mußte man kommen, weil Blutgerinnungsuntersuchungen bei neugeborenen Kindern mit hämorrhagischer Diathese häufig die gleichen oder mitunter sogar höhere Konzentrationen an meh-

reren Gerinnungsfaktoren ergaben als bei gesunden Kindern gleichen Alters. Die Verminderung der einzelnen Gerinnungsfaktoren nach der Geburt dürfte hauptsächlich durch die Unreife der Leber und zum Teil auch durch das Vitamin K-Defizit bedingt sein. Für das Neugeborene liegen bisher umfassende Gerinnungsuntersuchungen während der ersten Lebenstage von BELLER, HAUPT, FRESH, HRODEK, OWEN, DOUGLAS, DE SOUSA und vielen anderen vor, während nur wenige Autoren über die Verhältnisse beim Frühgeborenen ausschließlich berichten, von denen besonders LELONG, ABALLI, ARDITI, VAN CREFELD und BELTRÁN genannt seien. Die vorliegenden Arbeiten beschäftigen sich meist nur mit einem oder wenigen Gerinnungsfaktoren, die nach der Geburt einmalig oder in mehrtägigen Intervallen untersucht wurden. Wir halten es deshalb für angebracht, unsere Untersuchungsergebnisse von Frühgeborenen mitzuteilen, die während der ersten 4 Lebenswochen in regelmäßigen Abständen ermittelt wurden. Leider können wir keine eigenen Vergleichswerte von reifen Neugeborenen anführen, da diese Kinder in unserer Klinik nicht zur Aufnahme kommen. Es wurden also 17 klinisch gesunde Frühgeburten mit einem Geburtsgewicht von 1700—2000 g während der ersten 4 Lebenswochen an 10 verschiedenen Tagen gerinnungsanalytisch untersucht, um eine Aussage über das Verhalten der Gerinnungsfaktoren geben zu können.

Die Blutabnahmen erfolgten in Silikontechnik aus oberflächlichen Schädelvenen und mußten spätestens nach 2 min beendet sein, um keine falschen Ergebnisse durch entstehende Thrombinspuren zu erhalten. Wenn diese Voraussetzungen nicht erfüllt werden konnten oder wenn die Venenpunktion nicht glatt erfolgte, dann unterblieb an diesem Tag die Auswertung der Blutproben. Zugunsten unverfälschter Ergebnisse wurde auf die sonst üblichen prophylaktischen Vitamin K-Gaben verzichtet, zumal wir von vornherein nur lebensfrische und klinisch vollkommen unauffällige Frühgeburten in die Untersuchungsreihe einbezogen. Es bestand auch bei den Kindern während der ersten 4 Lebenswochen keinerlei Hinweis für das Vorliegen einer hämorrhagischen Diathese oder eines Geburtstraumas.

Untersucht wurden als *Gesamtgerinnungsbestimmungen die Recalcifizierungszeit* in der von SCHULTZE u. SCHWICK angegebenen Methode und der *Heparintoleranztest* in der Modifikation von MARBET u. WINTERSTEIN. Die bisher am meisten auch bei Frühgeburten untersuchte Thromboplastinzeit (in alten Arbeiten Prothrombinzeit genannt) wurde nach QUICK und die Faktoren der ersten Gerinnungsphase — Prothrombin, Faktor VII und V — in der von SCHULTZE u. SCHWICK angegebenen Einphasenmethode mit den Reagentien der Behringwerke ermittelt. Von den thrombokinasebildenden Faktoren der Vorphase wurde der Faktor VIII (antihämophiles Globulin A) und der Serumfaktorenkomplex global in der Modifikation von WINTERSTEIN u. MARBET untersucht. Es wurden ferner der Fibrinogengehalt kjeldahlometrisch und das Heparin- und Progressivantithrombin nach MARBET u. WINTERSTEIN bei 38 Frühgeburten bestimmt. Die Ergebnisse wurden in Diagrammen dargestellt,

bei denen jeweils die Punkte die Einzelbestimmungen und die Kurven die Durchschnittswerte angeben. Wir sind uns bewußt, daß es bei den stark streuenden Einzelbestimmungen sehr problematisch ist, einen Durchschnittswert ausrechnen zu wollen. Aus diesem Grunde haben wir auch auf die Wiedergabe der Einzelergebnisse nicht verzichtet, da aus ihnen die jeweilige Streubreite zu ersehen ist.

Gesamtgerinnungsbestimmungen

Die *Recalcifizierungszeit* erfaßt als Globalmethode sämtliche Phasen der Gerinnung, ohne allerdings auf mäßiggradige Störungen anzusprechen. Bei der von uns angewandten Methode, bei der das Citratplasma 1 : 2 mit destilliertem Wasser verdünnt wird, liegen die Normalwerte zwischen 80 und 125 sec. Aus dem Diagramm (Abb. 1) ist ersichtlich, daß fast alle Frühgeburten eine wesentlich längere Recalcifizierungszeit nach der Geburt und in den ersten Lebenstagen aufweisen. Erst am Ende der 2. Woche nähern sich allmählich die Einzelbestimmungen und damit auch die Durchschnittswerte der oberen Grenze der Norm. Es besteht

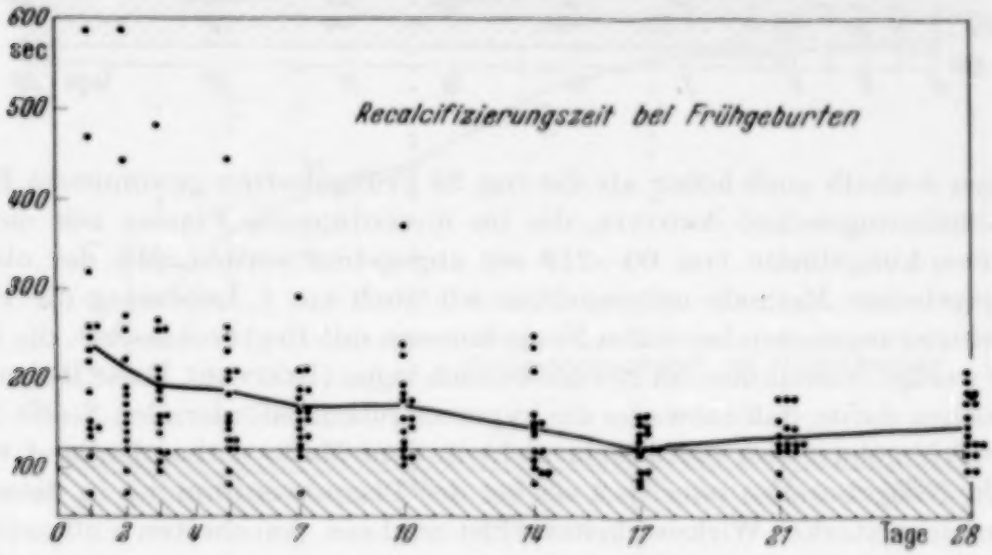


Abb. 1

also bei Frühgeburten nach dieser Untersuchung eine erhebliche Gerinnungsverzögerung, die beim Neugeborenen nicht in dem Maße zum Ausdruck kommt. Da die Recalcifizierungszeit besonders bei pathologischer Verminderung der thrombokinasebildenden Faktoren stark verlängert ist, dürfte der Ausfall dieser Untersuchung auf eine Störung der Gerinnungsvorphase hinweisen.

Die beim Neugeborenen wahrscheinlich durch Placentathrombokinaseeinschwemmung ausgelöste Hypercoagulabilität des Blutes kommt nach dieser Untersuchung nicht zum Ausdruck, obwohl auch bei Frühgeburten

nach den Erfahrungen bei Blutabnahmen und nach thrombelastographischen Untersuchungen zumindest in den ersten Tagen eine Übergerinnbarkeit bestehen muß. Wir arbeiteten aber bei dieser Untersuchung aus Sparsamkeitsgründen mit verdünntem Plasma, in dem nach den Untersuchungen von Beller die Kraft der gerinnungsfördernden Komponente (Placentathrombokinase) nicht mehr ausreicht, die erhebliche Verminderung der einzelnen Gerinnungsfaktoren zu überdecken. Unsere Werte

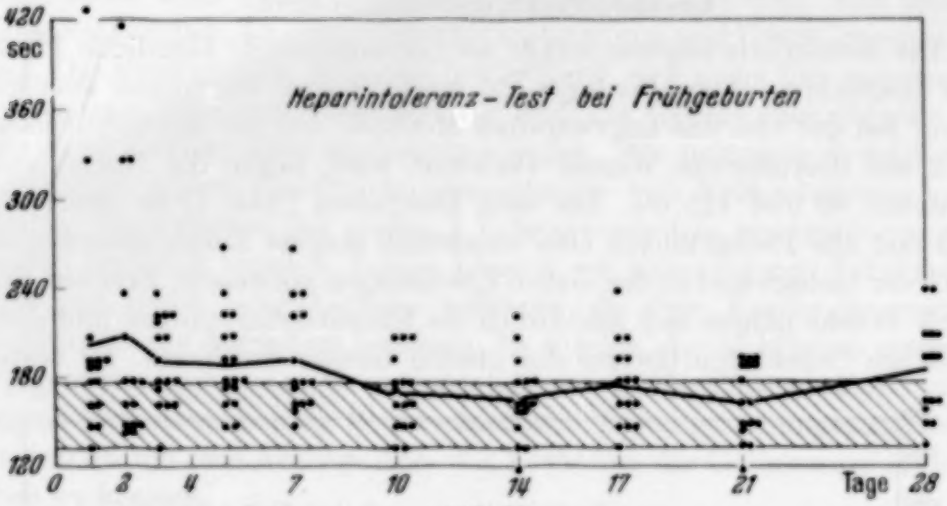


Abb. 2

liegen deshalb auch höher als die von 25 Frühgeburten gewonnenen Recalcifizierungszeiten Arditis, die im unverdünnten Plasma mit einer Schwankungsbreite von 60—219 sec angegeben werden. Mit der oben angegebenen Methode untersuchten wir auch am 1. Lebenstag die Recalcifizierungszeiten bei reifen Neugeborenen mit Erythroblastose, die bis auf wenige Ausnahmen im Normalbereich lagen (Rogner). Diese Befunde sprechen dafür, daß entweder die hypercoagulationsfördernden Stoffe bei der Frühgeburt von vornherein nicht in dem Maße vorhanden sind wie beim Neugeborenen oder daß sie bei der Plasmaverdünnung in diesem Test einen starken Wirksamkeitsverlust erfahren. Am ehesten muß natürlich bei der verlängerten Recalcifizierungszeit an eine stärkere Verminderung der einzelnen Gerinnungsfaktoren oder an eine Vermehrung der Hemmkörper gedacht werden. Weitere Vergleichszahlen aus der Literatur lassen sich hierzu nicht angeben.

Der *Heparin-Toleranztest* wurde mit 0,2 E Liquemin La Roche im Citratvollblut ausgeführt, wobei unsere Normalwerte zwischen 135 und 180 sec liegen. Diese Untersuchung kann ebenfalls als Gesamtgerinnungsbestimmung angesehen werden, da sie eine Recalcifizierung mit Heparinzusatz darstellt. In der 1. Woche liegen die meisten Einzelbestimmungen und auch die Durchschnittskurve nach der Abb. 2 oberhalb der angegebenen Normalwerte, so daß bei dieser Untersuchung eine weitgehende

Übereinstimmung mit den Werten BELLERs besteht, die er bei Neugeborenen in der 1. Lebenswoche feststellen konnte. Während nach dieser Zeit bei reifen Kindern die Heparintoleranzzeiten in der physiologischen Streubreite gefunden werden, konnten wir bei unseren unreifen Kindern bis zur 4. Lebenswoche immer noch bei etwa $^1/_3$ erhöhte Werte feststellen. Der Ausfall des Heparin-Toleranztestes spricht also ebenso wie die Recalcifizierungszeit für eine Gerinnungsverzögerung, die beim Frühgeborenen länger in Erscheinung tritt als beim Neugeborenen.

Erste Gerinnungsphase

In der 1. Gerinnungsphase wird das Prothrombin in Thrombin umgewandelt, ein Vorgang, der durch das Proaccelerin (Faktor V) und das Proconvertin (Faktor VII) beschleunigt wird. Global wird diese Phase durch die Thromboplastinzeit erfaßt. Am 1. Lebenstag schwanken die Einzelbestimmungen der Thromboplastinzeit Frühgeborener zwischen 2 und 50% mit einem Durchschnittswert von rund 25%. Über die Hälfte der Thromboplastinzeitergebnisse liegen bei 20 oder unter 20% (Abb. 3).

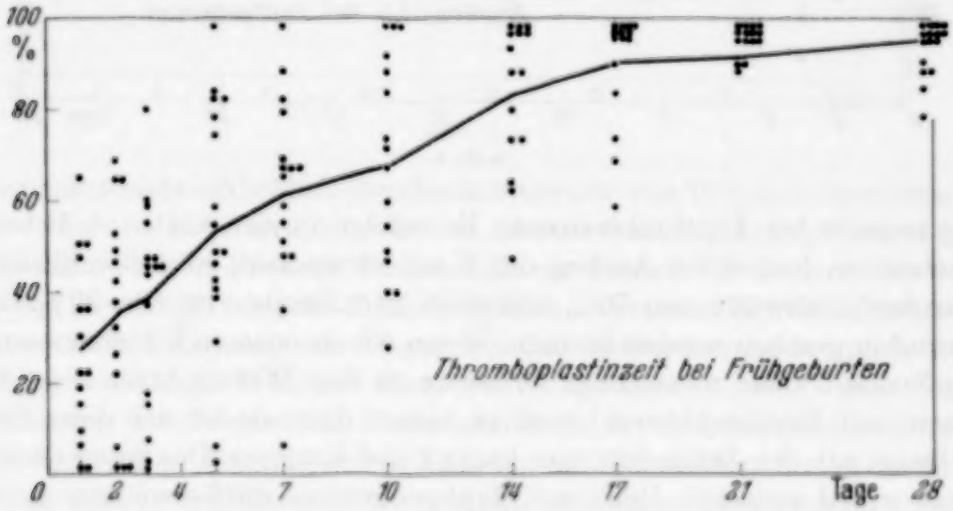


Abb. 3

Im Vergleich zu den von uns am 1. Lebenstag untersuchten Neugeborenen mit Erythroblastose (ROGNER) liegen bei den Frühgeburten die Werte deutlich erniedrigt. Ein Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren ist hier schwer möglich, da die Untersuchungsergebnisse weitgehend von dem verwendeten Thrombokinasepräparat, von der Methode und von dem Untersuchungsmaterial (Blut oder Plasma) abhängig sind. Wir werteten Plasma in der Methode von QUICK (SCHULTZE et. al.) mit der Thrombokinase Berlin-Chemie aus. Die Prozentwerte wurden auf einer Verdünnungskurve mit Normalplasma abgelesen. Nach unseren Ergebnissen erfolgt bis zum Ende der 2. Lebenswoche ein kontinuierlicher Anstieg der Thromboplastinzeitwerte, so daß schließlich in der 3. Woche die

Normalkonzentrationen erreicht sind. Das von DOUGLAS bei Frühgeburten ohne Vitamin K-Prophylaxe beobachtete Absinken der Quickwerte bis zum 3. Lebenstag konnten wir bei unseren Untersuchungen nicht nachweisen.

Die Prothrombinwerte im Plasma (Abb. 4) schwanken am 1. Lebenstag bei Frühgeburten zwischen 30 und 50%; sie sind also deutlich erniedrigt, zeigen aber keine wesentliche Differenz zu den Untersuchungs-

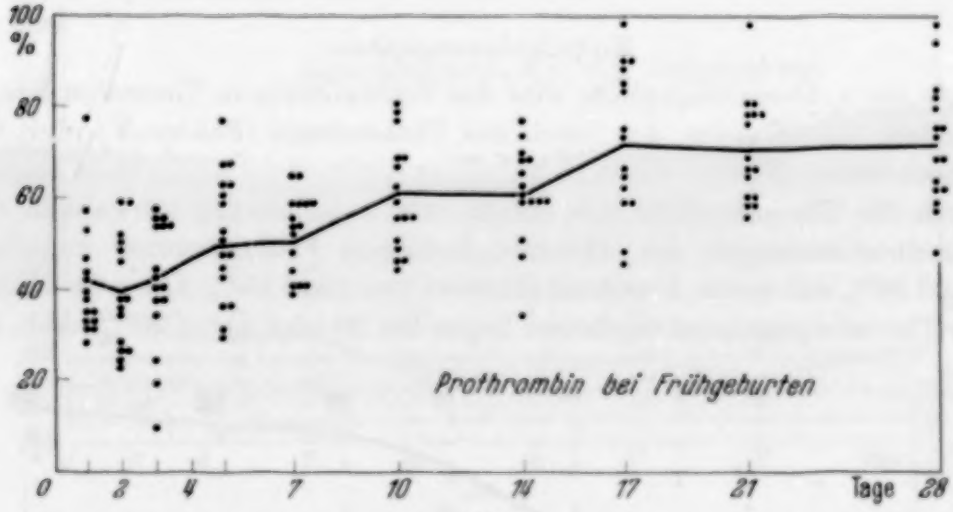


Abb. 4

ergebnissen bei Erythroblastosen. Es erfolgt in den ersten 4 Lebenswochen ein langsamer Anstieg der Konzentrationen, so daß schließlich Durchschnittswerte von 70% mit einer Streubreite von 50—90% Prothrombin gesehen werden können. Wenn wir in unseren Untersuchungsergebnissen keine wesentliche Differenz zu den Werten beim Neugeborenen (mit Erythroblastose) gesehen haben, dann deckt sich diese Feststellung mit den Befunden von ABALLI und LELONG. Der wesentlichste Unterschied zwischen Reif- und Frühgeborenem dürfte weniger in der Höhe der Faktorenkonzentration bestehen, sondern eher in der Dauer der Konzentrationsverminderung. Die Verminderung des Prothrombins und auch die des Proconvertins hält nach LELONG im Gegensatz zum Neugeborenen 3—12 Wochen an, nach unseren Untersuchungen mindestens länger als 4 Wochen. Allerdings gibt es auch über die Länge der Prothrombinverminderung beim Neugeborenen in der Literatur keine einheitliche Ansicht. SCHEIER zum Beispiel sah eine Normalisierung um den 10. Lebenstag, FRESH und Mitarbeiter in der 12. Lebenswoche, BRINKHOUS und OWEN am Ende des 1. Lebensjahres. Das von FRESH und DOUGLAS beobachtete Absinken der Prothrombinwerte in den ersten 3 Lebenstagen konnten wir bei unseren Untersuchungen ebenfalls angedeutet finden.

Von den Acceleratoren der 1. Gerinnungsphase wurde besonders das Verhalten des Proconvertins oder Faktor VII beim Neugeborenen eingehend studiert, da es sich ähnlich wie das Prothrombin verhält. Wir konnten hier im Plasma unserer Frühgeburten am 1. Lebenstag eindeutig niedrigere Werte als beim Prothrombin feststellen, sie schwanken zwischen 15 und 40% mit einem Durchschnitt von 30%. In den folgenden Tagen und Wochen erfolgt ein langsamer Anstieg, so daß am Ende des

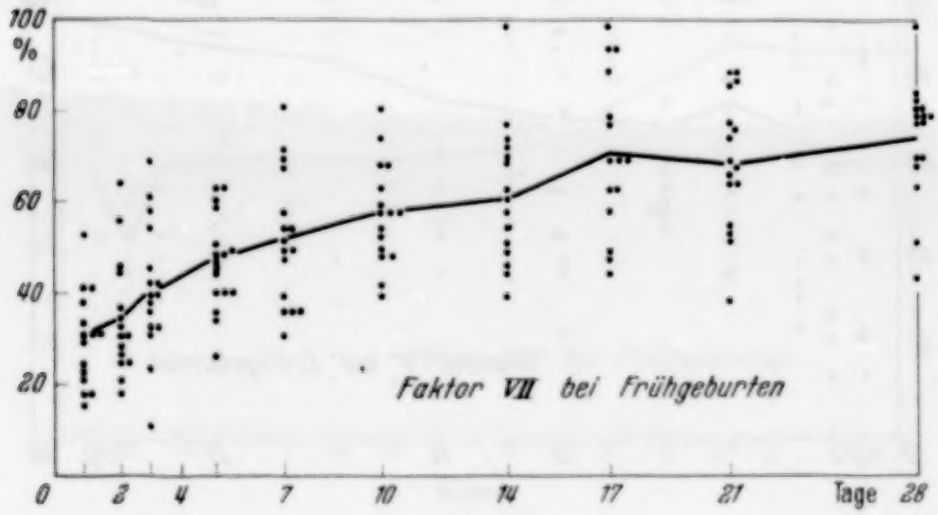


Abb. 5

1. Lebensmonats schließlich Durchschnittswerte von 70% mit einer Streubreite von 40—80% erreicht werden. ABALLI fand bei Frühgeburten im Vergleich zu reifen Kindern ein deutlicheres Faktor VII-Defizit, das auf Vitamin K weniger anspricht. Im Vergleich zu unseren Erythroblastosen waren am 1. Lebenstag die Werte bei den Frühgeburten lediglich um 5—10% erniedrigt. Während RAPP bei Neugeborenen bereits eine Normalisierung der Faktor VII-Werte am Ende der 1. Lebenswoche beobachtete, konnten BELLER sowie FRESH und Mitarbeiter diesen raschen Anstieg mit ihren Untersuchungen nicht bestätigen. LELONG stellte eine Abhängigkeit der Dauer des Faktor VII-Defizits bei Frühgeborenen von dem Geburtsgewicht fest; eine Normalisierung der Werte konnte nach 3—12 Wochen gesehen werden (Abb. 5).

Die Werte des Faktor V oder Proaccelerin liegen von allen Faktoren der 1. Phase bei Frühgeburten den Normalwerten am nächsten. Trotzdem besteht eine wesentliche Differenz zu den Faktor V-Werten reifer Kinder, die nach den Ansichten der meisten Autoren kaum vermindert sind oder in den ersten Tagen eine rasche Normalisierung erfahren (DE SOUSA, OWEN, BELLER, ISRAELS). Wir fanden bei unseren Frühgeburten in den ersten Tagen sehr stark streuende Werte, die von 15—100% reichten (Abb. 6). Im weiteren Verlauf des 1. Lebensmonats kommt es zu einer raschen Zunahme der Konzentrationen, so daß schließlich in der 4. Woche

die Erwachsenenwerte erreicht werden. Die Verminderung der Proacceleringwerte bei Frühgeburten im Vergleich zu Neugeborenen dürfte mit der stärkeren Leberunreife bei diesen Kindern in Zusammenhang gebracht werden. LI MOLI konnte ebenfalls bei Frühgeburten einen erheblichen Faktor V-Mangel feststellen, während LELONG keine wesentliche Verminderung fand. Allerdings wurden von dem letzten Autor während

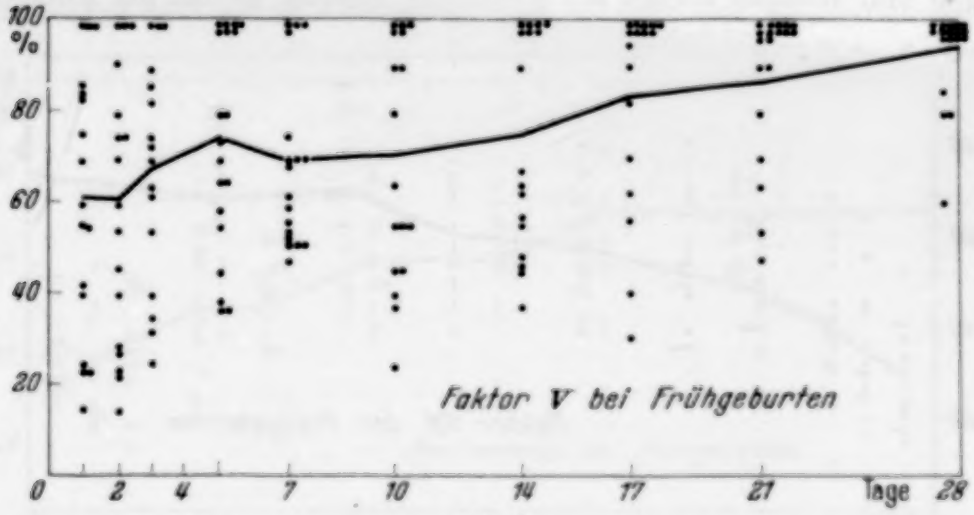


Abb. 6

der ersten 3 Lebensmonate nur 2—5malige gerinnungsanalytische Untersuchungen durchgeführt, die evtl. diese raschen Konzentrationsveränderungen nicht erfaßten.

Vorphase

In der Vorphase der Gerinnung wird die Plasmathrombokinase gebildet, die ein Reaktionsprodukt aus mehreren Plasma- bzw. Serumfaktoren darstellt. Der bekannteste und nur im Plasma nachweisbare Faktor ist das antihämophile Globulin A oder Faktor VIII, da er bei der Hämophilie A hochgradig vermindert ist. Wir untersuchten diesen Faktor in einem modifizierten Thromboplastingenerationstest nach MARBET u. WINTERSTEIN, um eine Aussage über die annähernden Konzentrationen geben zu können. Beim Neugeborenen wurden mit Ausnahme von KÜNZER keine Verminderungen des Faktor VIII festgestellt (BELLER, VAN CREFELD). Unsere Untersuchungen bei Frühgeborenen ergaben nun in den ersten 3 Wochen ein deutliches, wenn auch nicht so hochgradiges Faktor VIII-Defizit, das in seinem Verhalten dem Faktor V ähnlich ist. Am 1. Lebenstag schwanken die Normalbestimmungen von 20—90%, sie steigen dann langsam an, so daß schließlich nach 4 Wochen die Normalwerte Erwachsener erreicht werden (s. Abb. 7).

Entsprechende Vergleichsuntersuchungen konnten in der Literatur (außer KÜNZER beim Neugeborenen) nicht gefunden werden, so daß wir unsere Ergebnisse zu-

nächst ohne nähere Erklärung hinnehmen müssen. Wir glauben aber keine methodischen oder Rechenfehler begangen zu haben, zumal die Faktor VIII-Werte unserer am 1. Lebenstag untersuchten Erythroblastosen zwar auch mäßig erniedrigt sind, aber im Vergleich zu den hier gefundenen Ergebnissen wesentlich höher liegen. Diese feststellbaren Verminderungen des Faktor VIII dürften aber noch nicht, wie die Erfahrungen bei der Hämophilie A lehren, eine Blutungsbereitschaft auslösen oder zu einer starken Verzögerung der Plasmathrombokinasebildung führen. Wenn

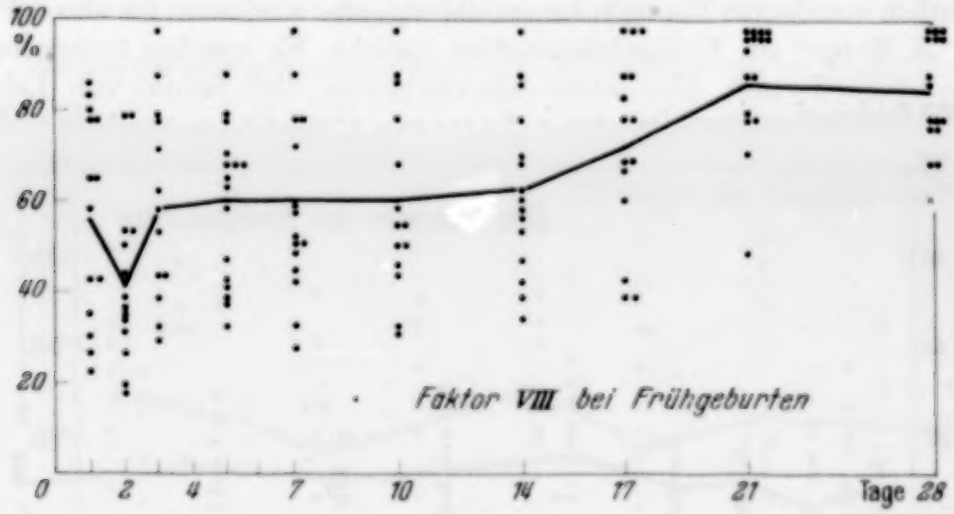


Abb. 7

diese Thrombokinasestörung trotzdem bei allen Frühgeburten feststellbar ist, dann glauben wir die Ursache hauptsächlich bei den Serumfaktoren der Vorphase suchen zu müssen.

Als wir die Untersuchungen begannen, waren uns noch keine für Untersuchungsreihen leicht durchführbaren Methoden bekannt, durch die die einzelnen Serumfaktoren isoliert werden konnten. Inzwischen sind insbesondere durch die Arbeiten Kollers und seiner Mitarbeiter Methoden für den Nachweis des Stuart-Prower-Defektes erarbeitet worden, so daß jetzt zu den Serumfaktoren dieser Faktor, ferner der seit langem bekannte Faktor IX (Christmas-Faktor), der PTA-Faktor (dieser allerdings auch im Plasma nachweisbar), der Hageman-Faktor und der Vorphasenaccelerator (Faktor X) zählen. Wir bestimmten diese Faktoren global mit dem modifizierten Thromboplastin-Bildungstest nach Marbet u. Winterstein und versuchten durch anschließende Mischversuche die fehlenden Faktoren qualitativ zu ermitteln. Der *Serumfaktorenkomplex* ist von allen bisher erwähnten Faktoren am deutlichsten und am konstantesten erniedrigt und macht dadurch die verzögerte Thrombokinasebildung beim Frühgeborenen verständlich. Am 1. Lebenstag sahen wir Durchschnittswerte von noch unter 30% mit einer Streubreite von 10 bis 50%. An diesen Verhältnissen änderte sich während der ersten 4 Lebenswochen nichts, so daß wir nach dieser Zeit noch die deutlich erniedrigten Durchschnittswerte von 30% ermittelten (Abb. 8).

Bei *Mischversuchen mit Hämophilie B-Plasma* erfolgte zwar eine geringe aber bei weitem nicht vollständige Normalisierung der Serumfaktoren, was für das Vorliegen eines Faktor IX-Mangels im Frühgeborenenserum spricht. Wurde im Thrombokinasebildungstest 3 Wochen gelagertes und damit Faktor X-armes Normalserum im Verhältnis 1:2 zum Patientenserum hinzugegeben, dann erfolgte zwar eine normale aber deutlich verzögerte Thrombokinasebildung, was wiederum für einen Faktor X-Mangel im Frühgeborenenblut spricht. Es wurden ferner noch Mischversuche mit Aluminium-Adsorbatserum und Serum von Leber-

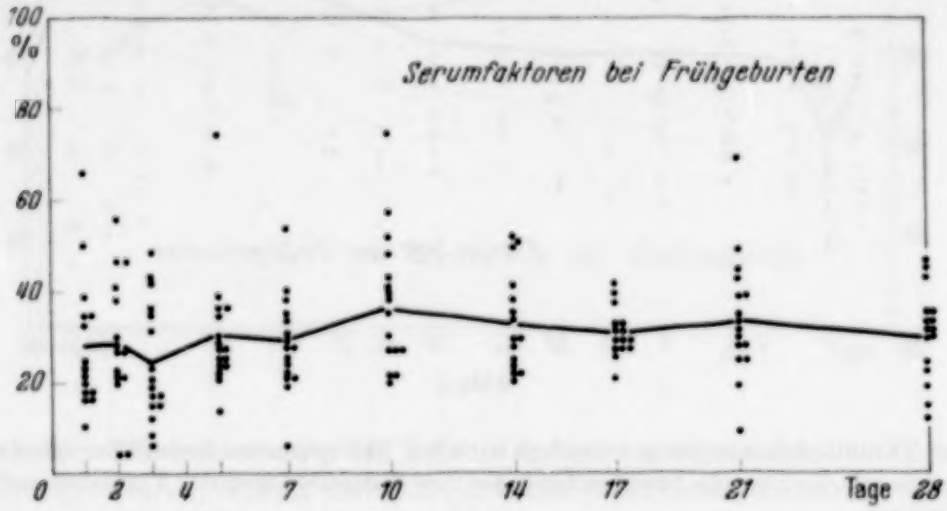


Abb. 8

kranken durchgeführt. Wir können zusammenfassend feststellen, ohne auf die nähere Differenzierung eingehen zu wollen, daß im Frühgeborenenserum als Ursache für die gestörte Thrombokinasebildung neben dem Faktor IX auch noch der Faktor X (nach der alten Nomenklatur) und evtl. noch andere Faktoren vermindert sein müssen. KOLLER nimmt beim Neugeborenen eine Verminderung des Faktor IX, des Stuart-Prower-Defektes und des Vorphasenacceleratorsan. MCELFRESH konnte bei seinen Gerinnungsuntersuchungen im Neugeborenenblut ebenfalls eine Verminderung der Serumfaktoren, und zwar bis zum 10. Lebensmonat feststellen. Er glaubt auch an das Fehlen mehrerer für die Thrombokinasebildung notwendiger Faktoren. VAN CREFELD und Mitarbeiter und ABALLI fanden bei ihren Vergleichsuntersuchungen eine wesentlich verminderte Thromboplastinbildung beim unreifen im Vergleich zum reifen Kind. Die von ABALLI und Mitarbeitern angenommene Parallelität von Quickwert und Faktor IX-Gehalt konnten wir nach unseren Untersuchungen nicht bestätigen. Wir möchten eine genetische Beziehung von Prothrombin und Faktor IX ablehnen, zumal wir noch eindeutig pathologische Thrombokinasebildungsstörungen bei schon längst normalisierten Quickwerten

beobachten konnten. Im Nabelschnurblut wurde von Ströder u. Künzer eine Erniedrigung der Serumfaktoren unter 50% der Norm ermittelt, wobei entweder ein alleiniger Faktor X-Mangel, ein alleiniger Faktor IX-Mangel oder eine kombinierte Verminderung beider Faktoren als Ursache angenommen werden.

Zweite Gerinnungsphase

Wegen der mengenmäßig begrenzten Blutabnahmen bei Frühgeburten war es nicht möglich, von jedem Kind zumindest in den ersten Lebens-

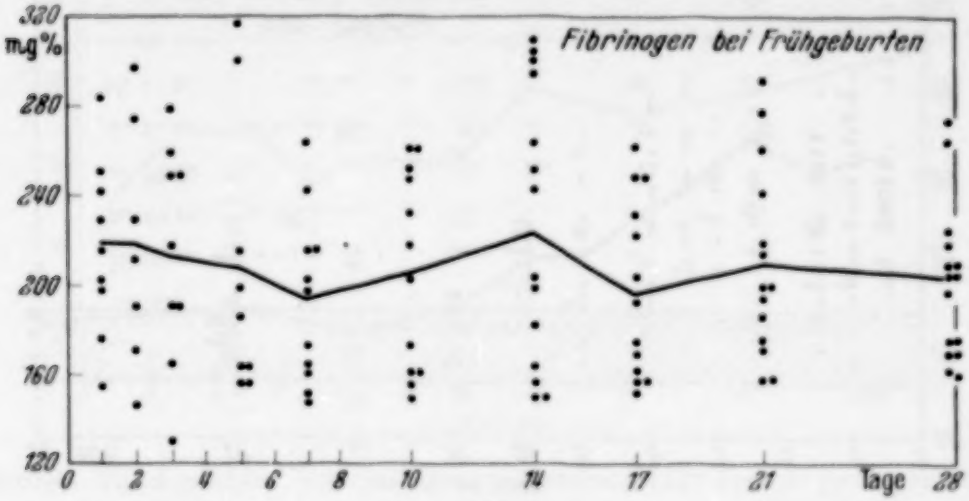


Abb. 9

tagen die Fibrinogenwerte zu bestimmen. Während der Untersuchungsdauer von 4 Wochen bleiben, abgesehen von einer hohen Schwankungsbreite der Einzelwerte, die Konzentrationen um etwa 200 mg-% im Durchschnitt erniedrigt (Abb. 9). Die tiefsten Werte lagen bei 150 mg-% und erreichten damit die sogenannte kritische Fibrinogengrenze. Nach den Untersuchungen von Beller sind beim Neugeborenen die Fibrinogenwerte im Nabelvenenblut ebenfalls deutlich erniedrigt und decken sich praktisch in ihrer Streubreite mit unseren Ergebnissen bei Frühgeborenen. Es wurden allerdings keine Untersuchungen von diesem Autor während der Tage nach der Geburt durchgeführt. Taylor ermittelte bei Neugeborenen im Nabelvenenblut einen Fibrinogendurchschnittswert von 231 mg-%, der im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (280 mg-%) eine eindeutige Erniedrigung zeigte. Bei unseren Frühgeburten lagen die Durchschnittswerte meist tiefer, so daß wir auch hier eine im Vergleich zum Neugeborenen deutlichere Verminderung annehmen möchten. Es müßten allerdings zur restlosen Klärung dieser Frage noch zusätzliche Untersuchungen auch über das fibrinolytische Potential durchgeführt werden, auf die wir in diesem Rahmen verzichteten.

Hemmkörper

Von den Hemmkörpern im Gerinnungssystem untersuchten wir bei insgesamt 48 frühgeborenen Kindern den *Thrombininhibitor* (Heparinantithrombin) und das *Progressivantithrombin*. Bei der großen Schwankungsbreite der Ergebnisse glaubten wir auf die Angaben der Konzentrationen in Prozentwerten verzichten zu müssen. Durch die erforderliche Interpolation werden die Werte ungenau und würden nur annähernd

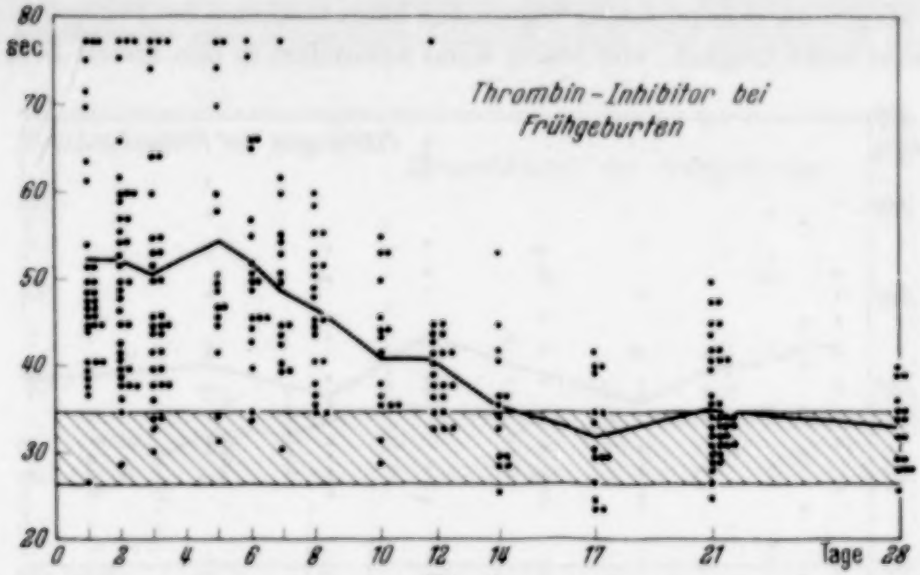


Abb. 10

den tatsächlichen Verhältnissen entsprechen. In den Darstellungen wurden jeweils die Normalwerte von größeren gesunden Kindern schraffiert eingezeichnet.

Der Thrombininhibitor ist in den ersten Lebenstagen und -wochen nach unseren Untersuchungen bei Frühgeburten erheblich vermehrt und erreicht etwa am Ende des 1. Monats Normalwerte. In den ersten Lebenstagen sind bis auf einzelne Ausnahmen die Werte alle so stark verlängert, daß im Durchschnitt erst nach 1 min die Gerinnung eintritt (Abb. 10). Entsprechende Vergleichsuntersuchungen beim Frühgeborenen konnten wir in der Literatur nicht finden, so daß wir uns nur auf die Angaben beim Neugeborenen stützen können. BELLER und Mitarbeiter fanden beim Neugeborenen in den ersten 10 Lebenstagen praktisch normale Heparinantithrombinwerte, während NIESERT bis zum 3. Tag zum Teil stark vermehrte Werte bei 60 Neugeborenen feststellte. DE SOUSA fand bei seinen Untersuchungen regelmäßig eine Vermehrung des Thrombininhibitors, die er als stressartige Folge des Geburtsvorganges erklärte. Ebenfalls erhöhte Werte beim reifen Neugeborenen wurden von OPPENHEIMER und GROSSMANN gefunden. Ob die deutliche Vermehrung des Thrombininhibitors beim Frühgeborenen mit der mangelhaften Heparin-

inaktivierung der unreifen und insuffizienten Leber oder evtl. auch mit der Fibrinogenverminderung erklärt werden kann, muß zunächst noch offen bleiben. Wir stellten jedenfalls konstant bei den niedrigsten Fibrinogenwerten die niedrigsten Thrombininhibitorwerte fest, so daß wir gewisse Beziehungen zwischen beiden Substanzen annehmen möchten.

Beim *Progressiv-Antithrombin* konnten im Gegensatz zu den Thrombininhibitorwerten konstant verminderte Konzentrationen festgestellt

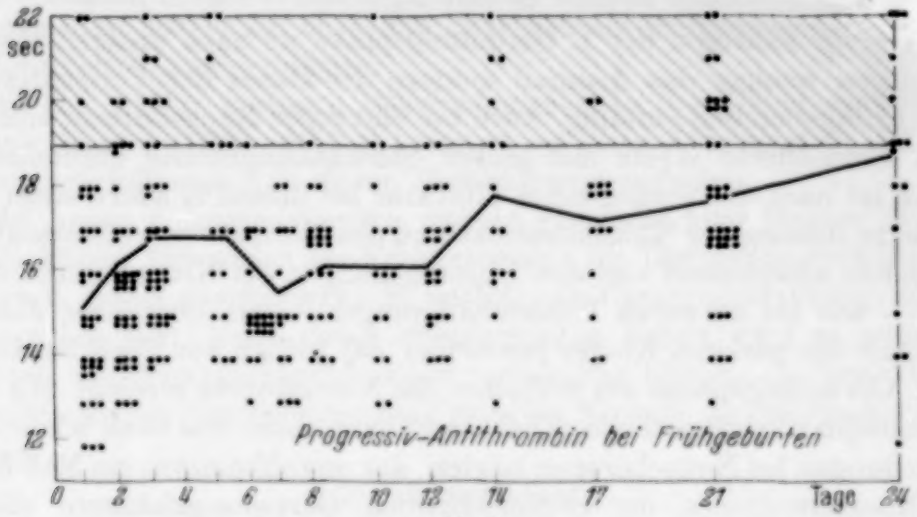


Abb. 11

werden. Eine gewisse Normalisierungstendenz läßt sich in geringem Umfang bis zum Ende der 4. Lebenswoche erkennen, ohne daß aber zu dieser Zeit schon die Normalwerte erreicht werden (Abb. 11). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Befunden von PASSARO beim Neugeborenen, der eine mangelnde Produktion dieses Hemmkörpers von seiten des reticulo-histiocytären Systems annimmt. Neben DE SOUSA stellten auch KOCH, SCHULZE u. SCHWICK bei Säuglingen eine Verminderung des Antithrombins fest, die erst am Ende des 1. Lebensjahres sich ausgleichen soll. Im Gegensatz dazu fanden in den ersten Lebenstagen beim Neugeborenen BELLER und NIESERT normale Antithrombinwerte.

Besprechung der Ergebnisse

Die Bildung und damit zusammenhängend die Konzentration der meisten Gerinnungsfaktoren ist von der Leistung der Leber abhängig, so daß wir mit unseren gerinnungsanalytischen Untersuchungen bei Frühgeburten während der ersten 4 Lebenswochen einen Einblick in die werdende Funktion dieses Organs erhalten. Beim reifen Neugeborenen kann durch die Gesamtgerinnungsbestimmungen eine Hypercoagulabilität des Blutes nachgewiesen werden, die wir bei unseren unreifen Kindern mit der Recalcifizierungszeit und dem Heparintoleranztest zu ermitteln versuchten. Im Vergleich zu der zum Teil extremen Erniedrigung der

einzelnen Gerinnungsfaktoren glauben wir doch eine relative Hypercoagulabilität auch des Blutes Frühgeborener annehmen zu können, die allerdings nicht an die Intensität der ausgetragenen Kinder heranreicht. Die Recalcifizierungszeit und insbesondere der Heparintoleranztest entsprechen jedenfalls nicht der häufig stark verminderten Thrombokinasebildung (von dem gleichzeitig nachweisbaren Defizit der anderen Faktoren ganz abgesehen), bei der man nach den Erfahrungen bei größeren Kindern oder bei Erwachsenen längere Gerinnungszeiten erwarten müßte.

Von den Faktoren der 1. Gerinnungsphase ist nach unseren Untersuchungen weniger das Ausmaß sondern die Dauer der Verminderung beim Frühgeborenen auffällig. Auch im Blut reifer Neugeborener können stark verminderte Werte mit großer Schwankungsbreite vorkommen, jedoch ist nach der vorliegenden Literatur bei diesen Kindern meist ein rascherer Anstieg der Konzentrationen zu den Normalwerten feststellbar. Besonders abweichend von den Untersuchungen bei Neugeborenen läßt sich — wie bei schweren Leberschädigungen — ein deutliches Faktor V-Defizit der unreifen Kinder feststellen, das jedoch von allen Faktoren der 1. Gerinnungsphase am frühesten die Normalwerte erreicht. Mit der Thromboplastinzeitmethode (Quicktest) kann man, wie auch schon Untersuchungen bei Neugeborenen zeigten, nur unvollkommen ein Maß über die Konzentrationen der entsprechenden Gerinnungsfaktoren dieser Phase erhalten. Sie entspricht nicht der Erniedrigung des Prothrombins, des Faktor V und VII, da sie schon früher als diese Faktoren die Normalwerte erreicht. Die Annahme von OWEN, daß der Quickwert den Konzentrationen des Faktor VII und weniger dem Prothrombin parallel gehe, konnten wir nach unseren Untersuchungen nicht bestätigen, da wir auch bei Faktor VII-Verminderungen von 50% schon normale Thromboplastinzeitwerte feststellten.

Bei den Vorphasenfaktoren konnte im Vergleich zum reifen Kind ein deutlicher und länger anhaltender Serumfaktorenmangel festgestellt werden, der nach Mischversuchen nicht nur mit dem Faktor IX-Defizit erklärt werden kann. Über das Ausmaß der Verminderungen des Stuart-Prower-Faktors und des Vorphasenaccelerators können wir uns kein Urteil erlauben, da entsprechende differenzierte Untersuchungen noch nicht durchgeführt wurden. Abweichend von den meisten gerinnungsanalytischen Untersuchungen beim Neugeborenen konnten wir im Frühgeborenenblut eine mäßiggradige Faktor VIII-Verminderung neben dem Serumfaktorendefizit zusätzlich finden, die sich allerdings bereits bis zum Ende der 4. Lebenswoche ausgeglichen hatte. Durch entsprechende Mischversuche mit Hämophilie A-Blut ließ sich dieser Plasmafaktorenmangel ausgleichen. Wir müssen danach beim Frühgeborenen eine tiefgreifendere Thrombokinasebildungsstörung im Gegensatz zum Neugeborenen annehmen.

Auf das Verhalten des Thrombininhibitors und des Progressivantithrombins wurde bei der Besprechung der Hemmkörper bereits näher eingegangen. Wir glauben auch hier deutlichere Veränderungen als beim Neugeborenen nachgewiesen zu haben, obwohl wir uns bewußt sind, daß die verwendeten Methoden nur grobe Orientierungsuntersuchungen erlaubten. Wir konnten aber bisher niemals bei größeren Kindern oder bei reifen, gesunden Neugeborenen derartig extreme Thrombininhibitorerhöhungen und Antithrombinverminderungen feststellen, so daß wir zu der Annahme berechtigt sind, daß auch hier im Frühgeborenenblut besondere Verhältnisse vorliegen.

Bei der relativ geringen Schwankungsbreite des Geburtsgewichtes unserer Kinder (1700—2000 g) konnten wir keine Abhängigkeit der Gerinnungsverhältnisse von diesen Gewichtswerten finden.

Mit unseren Untersuchungen wurden erstmalig über längere Zeit in regelmäßigen Abständen bei Frühgeborenen die Gerinnungsverhältnisse ermittelt, wobei allerdings nur die wichtigsten Gerinnungsfaktoren erfaßt werden konnten. Nach dieser orientierenden Arbeit wird es weiteren Spezial- und Zusatzuntersuchungen vorbehalten bleiben, die besonderen Verhältnisse der Blutgerinnung bei unreifen Kindern im einzelnen aufzuklären.

Zusammenfassung

In bestimmten Abständen wurden bei 17 Frühgeburten *gerinnungsanalytische Untersuchungen* durchgeführt, wobei die Werte für die *Recalcifizierungszeit*, für den *Heparintoleranztest*, für die *Faktoren der 1. Gerinnungsphase*, der *Vorphase*, *Fibrinogen* und für die *Antithrombine* in Diagrammen dargestellt wurden. Danach läßt sich bei Frühgeborenen eine Verlängerung der Recalcifizierungszeit und des Heparintoleranztestes im Gegensatz zum Neugeborenen während der 1. bzw. bis zur 2. Lebenswoche nachweisen, die jedoch nicht den zum Teil extremen Gerinnungsfaktorenverminderungen entspricht. Eine *relative Hypercoagulabilität* kann angenommen werden, da gerade die Gesamtgerinnungsbestimmungen (Recalcifierungszeit, Heparintoleranztest) der Frühgeburten erfahrungsgemäß bei der erheblichen Thrombokinasebildungsstörung noch stärker pathologisch ausfallen müßten.

Die *Thromboplastinzeit* liegt meist deutlich höher als die mit dieser Bestimmung erfaßten Faktoren der 1. Gerinnungsphase, nach 3 Wochen erreicht sie Normalwerte. Abweichend vom Neugeborenen konnte eine deutliche *Faktor V-Verminderung* meist bis zur 3. Lebenswoche neben einem länger anhaltenden *Prothrombin- und Faktor VII-Defizit* gefunden werden. Von den Faktoren der Vorphase ist der *Faktor VIII* in den ersten 3 Lebenswochen erniedrigt, während die *Serumfaktoren* im 1. Lebensmonat konstant bei einer Durchschnittskonzentration von 30% vermindert gefunden werden. Das *Fibrinogen* ist beim Frühgeborenen meist

einzelnen Gerinnungsfaktoren glauben wir doch eine relative Hypercoagulabilität auch des Blutes Frühgeborener annehmen zu können, die allerdings nicht an die Intensität der ausgetragenen Kinder heranreicht. Die Recalcifizierungszeit und insbesondere der Heparintoleranztest entsprechen jedenfalls nicht der häufig stark verminderten Thrombokinasebildung (von dem gleichzeitig nachweisbaren Defizit der anderen Faktoren ganz abgesehen), bei der man nach den Erfahrungen bei größeren Kindern oder bei Erwachsenen längere Gerinnungszeiten erwarten müßte.

Von den Faktoren der 1. Gerinnungsphase ist nach unseren Untersuchungen weniger das Ausmaß sondern die Dauer der Verminderung beim Frühgeborenen auffällig. Auch im Blut reifer Neugeborener können stark verminderte Werte mit großer Schwankungsbreite vorkommen, jedoch ist nach der vorliegenden Literatur bei diesen Kindern meist ein rascherer Anstieg der Konzentrationen zu den Normalwerten feststellbar. Besonders abweichend von den Untersuchungen bei Neugeborenen läßt sich — wie bei schweren Leberschädigungen — ein deutliches Faktor V-Defizit der unreifen Kinder feststellen, das jedoch von allen Faktoren der 1. Gerinnungsphase am frühesten die Normalwerte erreicht. Mit der Thromboplastinzeitmethode (Quicktest) kann man, wie auch schon Untersuchungen bei Neugeborenen zeigten, nur unvollkommen ein Maß über die Konzentrationen der entsprechenden Gerinnungsfaktoren dieser Phase erhalten. Sie entspricht nicht der Erniedrigung des Prothrombins, des Faktor V und VII, da sie schon früher als diese Faktoren die Normalwerte erreicht. Die Annahme von OWEN, daß der Quickwert den Konzentrationen des Faktor VII und weniger dem Prothrombin parallel gehe, konnten wir nach unseren Untersuchungen nicht bestätigen, da wir auch bei Faktor VII-Verminderungen von 50% schon normale Thromboplastinzeitwerte feststellten.

Bei den Vorphasenfaktoren konnte im Vergleich zum reifen Kind ein deutlicher und länger anhaltender Serumfaktorenmangel festgestellt werden, der nach Mischversuchen nicht nur mit dem Faktor IX-Defizit erklärt werden kann. Über das Ausmaß der Verminderungen des Stuart-Prower-Faktors und des Vorphasenaccelerators können wir uns kein Urteil erlauben, da entsprechende differenzierte Untersuchungen noch nicht durchgeführt wurden. Abweichend von den meisten gerinnungsanalytischen Untersuchungen beim Neugeborenen konnten wir im Frühgeborenenblut eine mäßiggradige Faktor VIII-Verminderung neben dem Serumfaktorendefizit zusätzlich finden, die sich allerdings bereits bis zum Ende der 4. Lebenswoche ausgeglichen hatte. Durch entsprechende Mischversuche mit Hämophilie A-Blut ließ sich dieser Plasmafaktorenmangel ausgleichen. Wir müssen danach beim Frühgeborenen eine tiefgreifendere Thrombokinasebildungsstörung im Gegensatz zum Neugeborenen annehmen.

Auf das Verhalten des Thrombininhibitors und des Progressivantithrombins wurde bei der Besprechung der Hemmkörper bereits näher eingegangen. Wir glauben auch hier deutlichere Veränderungen als beim Neugeborenen nachgewiesen zu haben, obwohl wir uns bewußt sind, daß die verwendeten Methoden nur grobe Orientierungsuntersuchungen erlaubten. Wir konnten aber bisher niemals bei größeren Kindern oder bei reifen, gesunden Neugeborenen derartig extreme Thrombininhibitorerhöhungen und Antithrombinverminderungen feststellen, so daß wir zu der Annahme berechtigt sind, daß auch hier im Frühgeborenenblut besondere Verhältnisse vorliegen.

Bei der relativ geringen Schwankungsbreite des Geburtsgewichtes unserer Kinder (1700—2000 g) konnten wir keine Abhängigkeit der Gerinnungsverhältnisse von diesen Gewichtswerten finden.

Mit unseren Untersuchungen wurden erstmalig über längere Zeit in regelmäßigen Abständen bei Frühgeborenen die Gerinnungsverhältnisse ermittelt, wobei allerdings nur die wichtigsten Gerinnungsfaktoren erfaßt werden konnten. Nach dieser orientierenden Arbeit wird es weiteren Spezial- und Zusatzuntersuchungen vorbehalten bleiben, die besonderen Verhältnisse der Blutgerinnung bei unreifen Kindern im einzelnen aufzuklären.

Zusammenfassung

In bestimmten Abständen wurden bei 17 Frühgeburten *gerinnungsanalytische Untersuchungen* durchgeführt, wobei die Werte für die *Recalcifizierungszeit*, für den *Heparintoleranztest*, für die *Faktoren der 1. Gerinnungsphase*, der *Vorphase*, *Fibrinogen* und für die *Antithrombine* in Diagrammen dargestellt wurden. Danach läßt sich bei Frühgeborenen eine Verlängerung der Recalcifizierungszeit und des Heparintoleranztestes im Gegensatz zum Neugeborenen während der 1. bzw. bis zur 2. Lebenswoche nachweisen, die jedoch nicht den zum Teil extremen Gerinnungsfaktorenverminderungen entspricht. Eine *relative Hypercoagulabilität* kann angenommen werden, da gerade die Gesamtgerinnungsbestimmungen (Recalcifierungszeit, Heparintoleranztest) der Frühgeburten erfahrungsgemäß bei der erheblichen Thrombokinasebildungsstörung noch stärker pathologisch ausfallen müßten.

Die *Thromboplastinzeit* liegt meist deutlich höher als die mit dieser Bestimmung erfaßten Faktoren der 1. Gerinnungsphase, nach 3 Wochen erreicht sie Normalwerte. Abweichend vom Neugeborenen konnte eine deutliche *Faktor V-Verminderung* meist bis zur 3. Lebenswoche neben einem länger anhaltenden *Prothrombin- und Faktor VII-Defizit* gefunden werden. Von den Faktoren der Vorphase ist der *Faktor VIII* in den ersten 3 Lebenswochen erniedrigt, während die *Serumfaktoren* im 1. Lebensmonat konstant bei einer Durchschnittskonzentration von 30% vermindert gefunden werden. Das *Fibrinogen* ist beim Frühgeborenen meist

erheblich erniedrigt, obwohl eine große Streubreite von 130—300 mg-% besteht. Der *Thrombininhibitor* (nicht in Prozent- sondern in Sekundenwerten ausgedrückt) ist während der ersten 3 Lebenswochen immer deutlich, zum Teil extrem vermehrt, während das *Antithrombin* eine auffällige Verminderung während der Untersuchungsdauer von 4 Wochen erkennen läßt.

Literatur

Aballi, A. J., V. L. Banus, S. de Lamarens y I. Borrajero: Rev. cubana Pediat. **28**, 651—686 (1956). — J. Dis. Child. **94**, 589—600 (1957). — Arditi, E., and N. Nigro: Minerva pediat. (Torino) **9**, 1113—1118 (1957). — Bachmann, F., F. Dukkert, M. Geiger, P. Baer u. F. Koller: Thromb. Diath. Haemorrh. **1**, 169 (1957). — Beller, F. K.: Gerinnungsverhältnisse bei Schwangeren und beim Neugeborenen. Leipzig: Barth 1957. — Beltrán, J. C., A. S. Lanza y P. E. Garcia: Arch. Pediat. Uruguay **26**, 863—867 (1955). — Brinkhous, K. M.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **66**, 117 (1947). — Crefeld, S. van, S. I. Miranda, C. G. M. Nagel, J. H. Nijenhuis and A. P. Tjou Sien Kie: Ned. T. Geneesk. **1954**, 2742—2748. — Douglas, A. S., and P. Davies: Arch. Dis. Childh. **30**, 509—512 (1955). — Fresh, W. J., H. J. Ferguson and J. H. Lewis: Obstet. and Gynec. **7**, 117—127 (1956). — Grossmann, A. J., R. M. Heyn and J. H. Rosenfeld: Pediatr. **9**, 182 (1952). — Haupt, H.: Mschr. Kinderheilk. **104**, 1—6 (1956). — Hrodek, O.: Čcl. Pediat. **10**, 424—431 (1955). — Israels, L. G., A. Zifursky and C. Sinclair: Pediatrics **15**, 180—184 (1955). — Koch, F., H. E. Schultze u. G. Schwick: Mschr. Kinderheilk. **102**, 87 (1954). — Koller, F.: Persönliche Mitteilung. — Künzer, W., u. J. Ströder: Ann. paediat. (Basel) **188**, 147—152 (1957). — Lelong, M., A. Rossier, D. Allaghille et E. Marchand: Rev. int. Hépat. **5**, 1129—1151 (1955). — Li Moli, S., e D. Fumarola: Minerva pediat. (Torino) **8**, 981—987 (1956). — Marbet, R., u. A. Winterstein: Ärztl. Forsch. **9**, 10 (1955). — McElfresh, A. E., J. R. Sharpsteen and T. Akabane: Pediatrics **17**, 870—876 (1956). — Niesert, H. W.: Z. Geburtsh. Gynäk. **145**, 45—60 (1955). — Oppenheimer, K., and L. Ramirez: Arch. Pediat. **3**, 655 (1953). — Owen, Ch. A., and M. M. Hurn: J. Pediat. **42**, 424—428 (1953). — Passaro, E., e G. Cocciante: Clin. ostet. ginec. **58**, 91—104 (1956). — Rapp, H.: Zbl. Gynäk. **76**, 2067—2071 (1954). — Rogner, G.: Z. Kinderheilk. **83**, 532—548 (1960). — Scheier, F.: Gynaecologia (Basel) **144**, 102 (1957). — Schultze, E., u. G. Schwick: Laboratoriumsblätter des Serumvertriebs Marburg. Heft 2, 1953. — Sousa, C. S. de, L. Levy, Y. C. Ferreira, A. G. Gomes e A. Estrela: Lattante **23**, 1—12 (1952). — Minerva pediat. (Torino) **6**, 781—790 (1954). — Arch. franç. Pédiat. **9**, 482—491 (1952); **10**, 464—473 (1953). — Taylor, P. M.: Pediatrics **19**, 233—240 (1957). — Winterstein, A., R. Marbet u. R. Strässle: Kongr. Europ. Ges. Hämatol. Freiburg 1956. — Manuskript Hoffmann-La Roche, 1956.

Dr. Gottfried Rogner, Dresden A 16, Fetscherstraße 74, Kinderklinik der Medizinischen Akademie

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 213—225 (1960)

Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie Dresden
(Direktor: Prof. Dr. Dr. G. O. Harnapp)

Gerinnungsanalytische Untersuchungen bei der Vitamin K-Prophylaxe der Frühgeburten*

Von

Gottfried Rogner

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 7. Februar 1960)

Die therapeutische Beeinflussung einiger Gerinnungsstörungen durch Vitamin K-Gaben ist seit vielen Jahren bekannt. Während in der internen Medizin die Anwendung dieses Vitamins besonders bei Blutungen, die während einer Dicumarolbehandlung auftreten, erprobt ist, wird es in der Pädiatrie besonders bei hämorrhagischen Diathesen der Neugeborenen mit Erfolg verwendet. Nebenbei sei erwähnt, daß in den letzten 5 Jahren auch Arbeiten bekannt wurden, die dem Vitamin K eine zum Teil günstige Wirkung auf den Verlauf der Pertussis, der interstitiellen Pneumonie, der postdiphtherischen Myokarderkrankung und der Prostatahypertrophie zuschreiben.

Das Hauptanwendungsgebiet für *Vitamin K* besteht aber immer noch bei den Prothrombin-, Faktor VII- und einigen Thrombokinasemangelzuständen (insbesondere Faktor X-Mangel), die gerade beim Neugeborenen in Erscheinung treten. Es konnte bisher durch zahlreiche Untersuchungen gezeigt werden, daß Vitamin K die Bildungsstätten dieser Gerinnungsfaktoren anregen kann, wobei allerdings deren Funktionstüchtigkeit und Reife vorausgesetzt werden muß. Als Hauptbildungsstätte der angegebenen Faktoren darf die Leber angenommen werden, da schwere Parenchymerkrankungen dieses Organs zu einer Gerinnungsstörung gerade durch Prothrombin- und Faktor VII-Mangel führen. Ist die Stoffwechseltätigkeit des Leberparenchyms geschädigt, dann ist zwangsläufig immer die Prothrombin- und Faktor VII-Synthese beeinträchtigt, es entsteht eine Hypocoagulabilität, die sich durch Vitamin K-Gaben nicht beeinflussen läßt. Auf dieser Grundlage beruht auch der seit langem bekannte Vitamin K-Test als empfindliche Leberfunktionsprobe (Odenwald).

* Auszugsweise vorgetragen auf der Herbsttagung der Sächsisch-Thüringischen med.-wiss. Gesellschaft für Kinderheilkunde am 10. Oktober 1959 in Erfurt.

In den meisten Aufzuchtstätten für Frühgeburten wird wegen der erhöhten Blutungsgefahr dieser Kinder im Vergleich zum reifen Neugeborenen Vitamin K prophylaktisch in den ersten Lebenstagen verabfolgt. Diese erhöhte Blutungsgefahr der Frühgeburten dürfte einerseits mit der teilweise deutlicheren und länger anhaltenden Verminderung der Gerinnungsfaktoren und andererseits mit der erhöhten Zerreißlichkeit der Gefäße in Zusammenhang stehen. Darüber hinaus müssen auch nach den Untersuchungen von ABALLI Thrombocytendefekte angenommen werden. Über die Vitamin K-Prophylaxe beim Früh- und Neugeborenen wurde gerade in der letzten Zeit eine Anzahl von Arbeiten veröffentlicht, die sich insbesondere mit der erythrocytenschädigenden Eigenschaft der synthetischen Vitamin K-Analoga (Synkavit) beschäftigen. Nach den Untersuchungen von WERNER u. HEIDER beruht die toxische Wirkung hoher Synkavitgaben auf einer Katalasehemmung, die schließlich zu vermehrter Heinzkörperbildung in den roten Blutzellen führt. STRÖDER, KÜNZER, WILLI, VEST, BOUND und NITSCH kommen nach ihren gerinnungsanalytischen Untersuchungen zu der Ansicht, daß 1 mg Vitamin K oder eine dem Vitamin K ähnliche Substanz als prophylaktische Gabe für Früh- und Neugeborene zur Beseitigung der Blutungsgefahr vollkommen ausreicht. Mit dieser niedrigen Dosierung kann mit Sicherheit die Innenkörperbildung und die damit im Zusammenhang stehende Hyperbilirubinämie vermieden werden, die bei höheren Gaben — und zwar schon bei 10 mg Synkavit — gesehen wurden.

Es sei hier nur am Rande darauf eingegangen, daß die Blutungsbereitschaft der Neu- und Frühgeborenen ein komplexes Geschehen darstellt und daß nicht etwa aus der Höhe des Prothrombin-, Faktor VII- oder Faktor X-Gehaltes von vornherein auf eine Blutungsgefahr geschlossen werden darf. Es kann bei diesen Kindern keine kritische untere Grenze der Gerinnungsfaktoren angegeben werden, unterhalb derer mit Blutungen zu rechnen wäre, ein Zustand, der die häufig diskutierte selektive Vitamin K-Prophylaxe unmöglich macht. Wir sahen zum Beispiel selbst in unserem Krankengut Frühgeburten mit einem Prothrombingehalt von 10% ohne irgendwelche klinischen Zeichen einer Blutung, während 2 Kinder mit Melaena neonatorum Werte von 30 bzw. 35% Prothrombin aufwiesen. Es bestehen nach zahlreichen Untersuchungen keine strengen Parallelen zwischen der Blutungsbereitschaft und dem Defizit an Prothrombin oder anderen Gerinnungsfaktoren. Beim Neu- und erst recht beim Frühgeborenen ist das sonst stabile Gleichgewicht zwischen gerinnungsfördernden und gerinnungshemmenden Faktoren in Richtung Gerinnungsverzögerung verschoben, ohne daß diese in der Regel klinisch in Erscheinung tritt. Dieses labile Gleichgewicht soll durch die stimulierende Wirkung des Vitamin K günstig beeinflußt werden, wobei natürlich nur ein Erfolg bei funktionstüchtiger Leber zu erwarten ist.

Wir haben uns in der letzten Zeit besonders mit *gerinnungsanalytischen Untersuchungen bei Frühgeburten* in den ersten Lebenswochen und mit der Vitamin K-Wirkung bei diesen unreifen Kindern befaßt. In der Literatur sind bisher nur wenige Arbeiten zu finden, die über Gerinnungsuntersuchungen bei Frühgeburten berichten. Meist erlaubt die angegebene

geringe Fallzahl keine sichere Beurteilung, auch wurde häufig zwar der Vitamin K-Einfluß auf einzelne Gerinnungsfaktoren beschrieben, jedoch fehlten entsprechende Vergleichsuntersuchungen von nicht prophylaktisch behandelten Frühgeburten. Übereinstimmend geben die meisten Autoren an (Ströder et al., Lelong et al., Aballi et al., Crefeld et al.), daß bei den Frühgeburten im Vergleich zum reifen Neugeborenen eine zum Teil deutliche Verminderung der einzelnen Gerinnungsfaktoren feststellbar ist, die mit der Unreife der Leber und eventuell auch mit dem Vitamin K-Defizit in Zusammenhang steht. Autoren, die Vergleichsuntersuchungen zwischen mit Vitamin K behandelten und unbehandelten Frühgeburten durchgeführt haben, in der Literatur sind nur Arditi und Lelong zu finden, konnten keine wesentlich bessere Gerinnungstendenz bei den behandelten Kindern feststellen. Allerdings wurden nur einmalige oder in größeren Abständen wiederholte Gerinnungsuntersuchungen von diesen Autoren vorgenommen, die lediglich eine annähernde Aussage über die tatsächlichen Verhältnisse ermöglichen.

Um dieser Frage über die *Wirksamkeit prophylaktischer Vitamin K-aben bei Frühgeburten* nachzugehen, haben wir das Blut einer Anzahl dieser unreifen, aber klinisch gesunden Kinder über 3 Wochen in bestimmten Abständen gerinnungsphysiologisch untersucht, wobei ein Teil an den ersten 3 Lebenstagen je 1 mg synthetisches Vitamin K (2-Methyl-1,4-naphthochinon-Natriumbisulfit) des Pharmazeutischen Werkes Johannisthal oder Vitamin K_1 in Form von Konakion La Roche erhielt, während eine Kontrollgruppe unbehandelt blieb.

Da wir bei den Frühgeburten in mehrtägigen Intervallen regelmäßig Blutabnahmen durchführen mußten, konnten wir nur Kinder mit einem Geburtsgewicht von 1500—2200 g (Mehrzahl um 1800 g) auswählen. Die Blutabnahmen erfolgten in Silikontechnik aus oberflächlichen Schädelvenen und mußten nach 2 min beendet sein, um keine falschen Werte durch Thrombinbeimengungen zu erhalten. War aus irgendwelchen Gründen keine glatte Venenpunktion möglich, dann wurde wegen der anzunehmenden Gewebsthrombokinaseverunreinigung an diesem Tage auf die Auswertung der einzelnen Gerinnungsfaktoren verzichtet.

Wir untersuchten 17 klinisch gesunde Frühgeburten ohne Vitamin K-Prophylaxe während der ersten 3 Lebenswochen an 9 verschiedenen Tagen gerinnungsanalytisch und im Vergleich dazu noch 21 Frühgeborene, die nach der ersten Blutabnahme an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 1 mg Vitamin K erhalten hatten. Zu den einzelnen Untersuchungen wurde frischgewonnenes Citraplasma verwendet. Als Gesamtgerinnungsbestimmung wurde die Recalcifizierungszeit und der Heparintoleranztest in der Modifikation von Marbet u. Wintersteín durchgeführt. Die erste Gerinnungsphase untersuchten wir global mit der Thromboplastinzeit und die entsprechenden einzelnen Faktoren — Prothrombin, Faktor VII und Faktor V — in der Einphasenmethode mit den Reagentien der Behringwerke. Die zur Thrombokinasebildung in der Vorphase benötigten Serumfaktoren (Faktor IX, X, Stuart-Prower-Faktor, Hageman-Faktor, PTA-Faktor) wurden zusammen mit dem von Wintersteín, Marbet u. Strässle modifizierten Thrombokinasebildungstest ermittelt. In Diagrammen werden die Ergebnisse festgehalten, wobei jeweils die Punkte die Einzelbestimmungen und die Linien die Durchschnittswerte angeben.

Bei der großen Streubreite der Einzelergebnisse können die Durchschnittskurven selbstverständlich nur mit entsprechender Einschränkung verwertet werden.

Mit den Gesamtgerinnungsbestimmungen (Recalcifizierungszeit, Heparintoleranztest) sollte untersucht werden, ob prophylaktische Vitamin K-Gaben einen Einfluß auf die Gerinnungszeiten bei Frühgeburten ausüben. Die *Recalcifizierungszeit* (Abb. 1) ist bei den behandelten und unbehandelten Frühgeburten in den ersten Lebenswochen etwa in

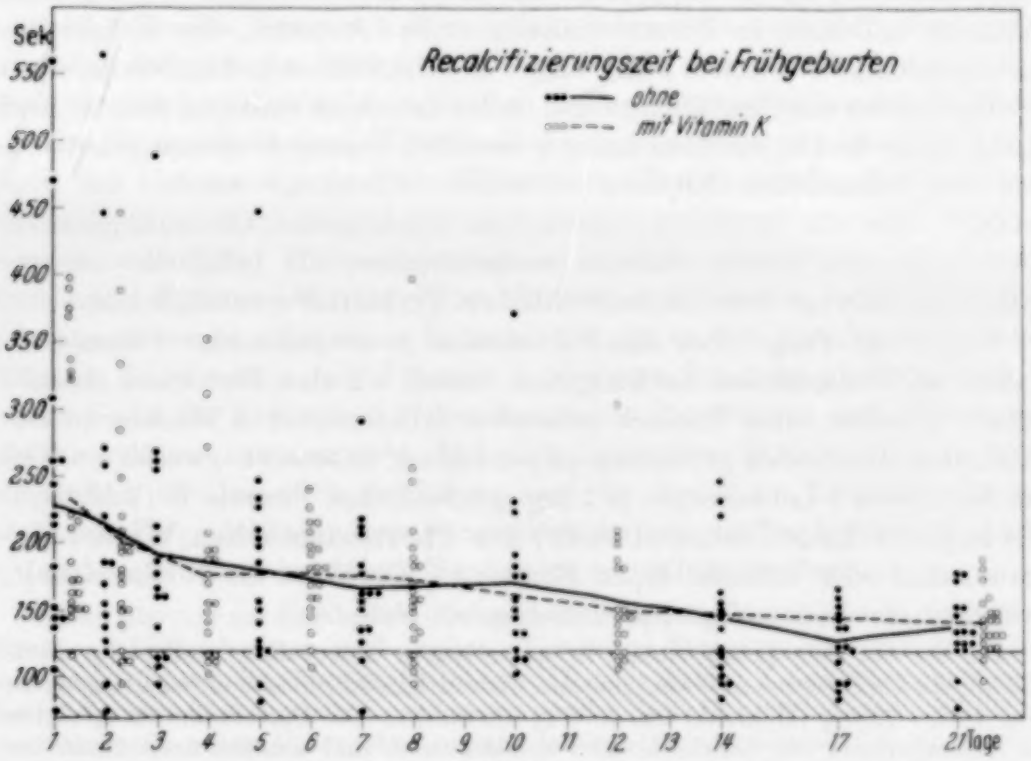


Abb. 1

gleichem Maße verlängert (Normalwerte schraffiert), beide Gruppen erreichen erst annähernd die normalen Gerinnungszeiten nach 4 Wochen. In den ersten Lebenstagen läßt sich bei den mit Vitamin K behandelten Kindern kein Einfluß auf die verlängerten Recalcifizierungszeiten erkennen, eine Feststellung, die sich mit den Befunden von ARDITI deckt.

Abgesehen von der etwas unterschiedlichen Ausgangslage läßt sich auch ein Vitamin K-Einfluß auf den Heparintoleranztest (Abb. 2) nicht erkennen. Während der ganzen Untersuchungszeit liegen die Werte der behandelten Frühgeburten konstant etwas über denen der unbehandelten Gruppe, nach 10—14 Tagen werden von den meisten Fällen die Normalwerte erreicht. Daß die beiden Kurven trotz der relativ hohen Fallzahl nur parallel verlaufen und nicht aufeinanderfallen, hängt von mehreren Faktoren ab, die durch die Zugabe von Heparin bei dieser Bestimmung deutlicher in Erscheinung treten. Der Ausfall des Heparintoleranztestes

wird nicht nur durch die Konzentration der eigentlichen Gerinnungsfaktoren, sondern auch vom Fibrinogen und insbesondere von den Thrombocytenzahlen mit beeinflußt, die wir allerdings in diesem Rahmen nicht ermittelten. Wir können nach diesen Untersuchungen zusammenfassend feststellen, *daß Vitamin K-Gaben beim Frühgeborenen keinen Einfluß auf die Gesamtgerinnungsverhältnisse ausüben.*

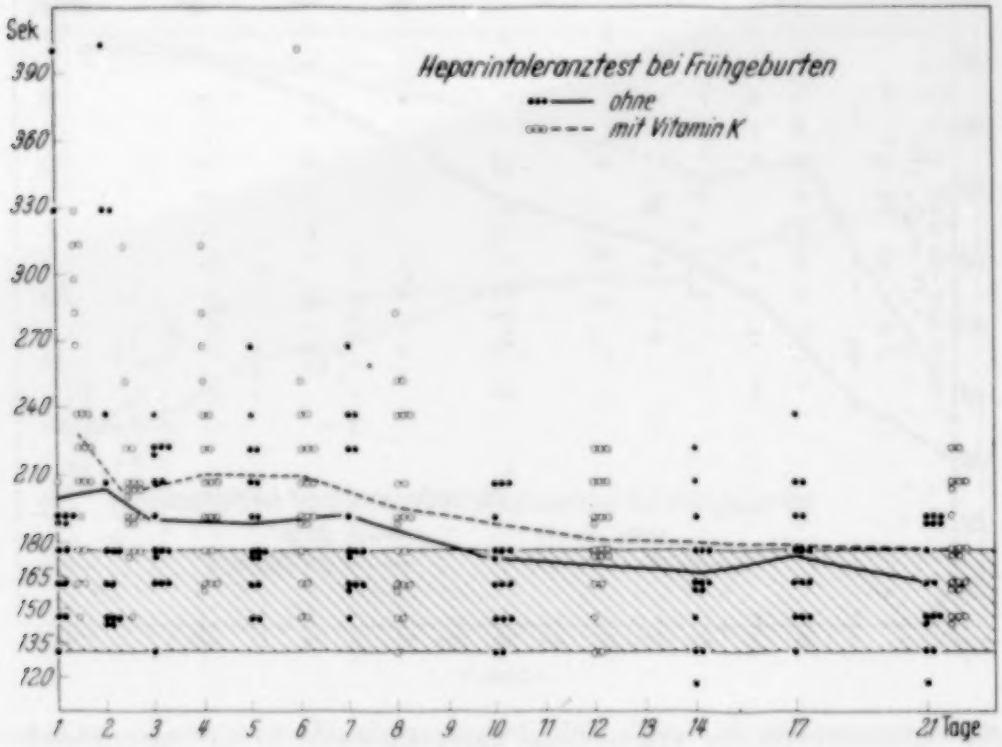


Abb. 2

Im weiteren untersuchten wir die *1. Gerinnungsphase*, da von ihr am längsten bekannt ist, daß sie durch Vitamin K beeinflußt wird. In der 1. Gerinnungsphase wird das Prothrombin in Thrombin umgewandelt, wobei das Proconvertin (Faktor VII) und das Proaccelerin (Faktor V) diesen Vorgang beschleunigen. Seit langem wird die sogenannte Prothrombinzeit als Kriterium für die Vitamin K-Wirkung herangezogen, die aber nichts anderes als eine Globalbestimmungsmethode der 1. Gerinnungsphase darstellt, indem sie nicht nur Veränderungen des Prothrombins, sondern ebenso auch des Proconvertins und des Proaccelerins anzeigt. Es wird heute deshalb der irreführende Ausdruck „Prothrombinzeit" nicht mehr verwendet, er wird durch den Namen Quicktest oder Thromboplastinzeit ersetzt.

Bei dieser Bestimmung wird zu Citratplasma eine konstante Menge Thrombokinase-Ca-Lösung hinzugegeben und die Gerinnungszeit in Sekunden gestoppt. Allerdings ist der erhaltene Zeitwert von der verwendeten Thrombokinaseart abhängig. Um Vergleichsmöglichkeiten zu erhalten, wird heute der Quicktest nicht

in Sekunden-, sondern in Prozentwerten angegeben. Zu diesem Zweck werden zunächst die Gerinnungszeiten abgestufter Normalplasmaverdünnungen in physiologischer NaCl-Lösung mit konstanten Thrombokinase-Ca-Mengen bestimmt und in ein Koordinatensystem eingezeichnet, wobei auf der Abszisse die Prozentwerte und auf der Ordinate die entsprechenden Sekundenwerte aufgetragen werden. Die so erhaltene Normalverdünnungskurve erlaubt ohne Schwierigkeiten ein Ablesen

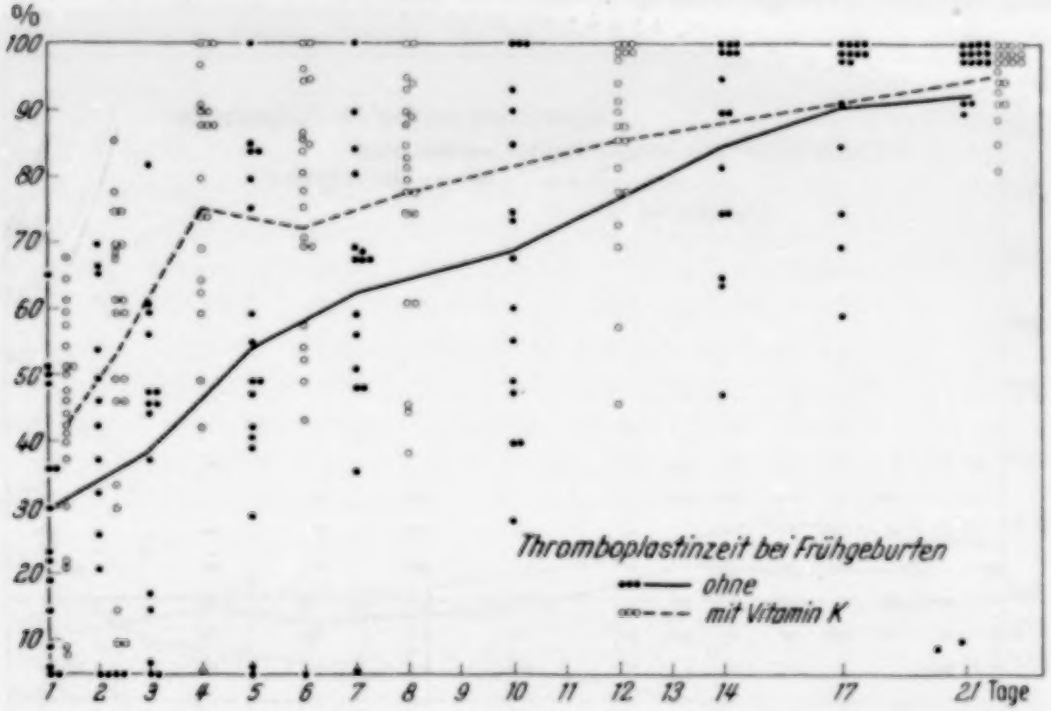


Abb. 3

der Sekundenwerte des untersuchten Patientenplasmas in die entsprechenden Prozentwerte.

Mit dieser Methode konnten wir am 1. Lebenstag bei beiden Frühgeborenengruppen Werte ermitteln, die von unter 10—70% schwanken. Die Durchschnittswerte lagen zwischen 30 und 40% (Abb. 3). Es sei hier nochmals hervorgehoben, daß keine unserer Frühgeburten während der ganzen Beobachtungsdauer Zeichen einer Blutungsbereitschaft bot, so daß wir auch hieraus erkennen, daß es keine sogenannte kritische Gerinnungsgrenze in diesem Alter gibt. Bei Erwachsenen wird zwar ein Quickwert von 20% als höchste Gefahr und als Indikation für das Absetzen von Cumarinpräparaten bei der Thrombosebehandlung angesehen, jedoch lassen sich diese Verhältnisse nicht auf das Neu- und Frühgeborene übertragen. Obwohl die Durchschnittswerte der prophylaktisch behandelten Kinder am 1. Tag, also noch vor der Vitamingabe, von vornherein schon etwas höher lagen als die der unbehandelten Kinder, kann doch aus dem steileren Anstieg der Kurve im Zusammenhang mit den Einzelbestimmungen ein gewisser Einfluß des Vitamins gesehen werden. Nach den prophylaktischen Gaben flacht sich diese Durchschnittskurve

deutlich ab und wird schließlich nach 14 Tagen von der Kurve der unbehandelten Frühgeburten erreicht, die bis dahin einen kontinuierlichen Anstieg zeigte. Wir können aus der Abb. 3 entnehmen, daß lediglich in den ersten Tagen ein gewisser Einfluß auf die Gerinnungsverhältnisse der 1. Phase durch Vitamin K bei Frühgeborenen möglich ist, daß aber diese Wirkung nur vorübergehend auftritt und keinen Einfluß auf

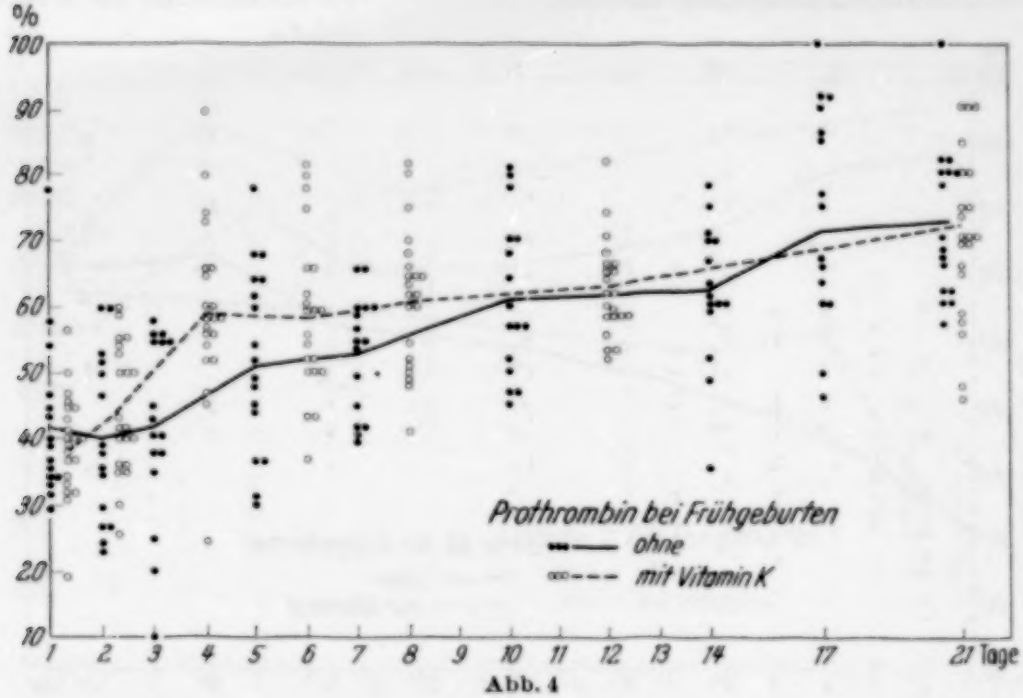


Abb. 4

mehrere Tage oder Wochen ausübt. Die beim Neugeborenen häufig unter Vitamin K-Prophylaxe beobachtete vollkommene Normalisierung der Quickwerte kann hier nicht gesehen werden. Nach 3 Wochen werden Werte um 100% für beide Gruppen festgestellt. In gleichem Sinne verlaufen auch die von 20 Frühgeburten gewonnenen Durchschnittswerte Künzers, die er in den ersten 10 Lebenstagen feststellte, allerdings wurden von ihm keine unbehandelten Kinder mituntersucht. Arditi fand keine nennenswerte Differenz am 3. Lebenstag bei behandelten und unbehandelten Frühgeburten. Das von Aballi und Douglas beobachtete Absinken der Quickwerte in den ersten 3 Lebenstagen bei unbehandelten Früh- und Neugeborenen konnten wir bei unseren Untersuchungen nicht finden.

Der wichtigste und bekannteste Faktor der 1. Gerinnungsphase ist das *Prothrombin*, das neben dem *Faktor VII* besonders auf Vitamin K anspricht. Die Ausgangswerte liegen bei beiden Gruppen etwa in der gleichen Höhe, sie schwanken zwischen 30 und 55% mit einem Durchschnitt von 40% (Abb. 4). Bei den behandelten Frühgeborenen sehen wir in den ersten Tagen den Vitamin K-Einfluß, indem die Konzentra-

tionen des Gerinnungsfaktors rascher ansteigen als bei der Kontrollgruppe. Wir können aber auch hier feststellen, daß diese Wirkung keine anhaltende ist und daß nach Beendigung der parenteralen Vitaminzufuhr kaum mehr ein Anstieg der Prothrombinkonzentrationen gesehen werden kann. Bei den unbehandelten Kindern ist in den ersten Lebenstagen ein geringes Absinken oder zumindest ein Gleichbleiben der Prothrombinkonzentrationen auffällig, so wie es von ABALLI für die Früh-

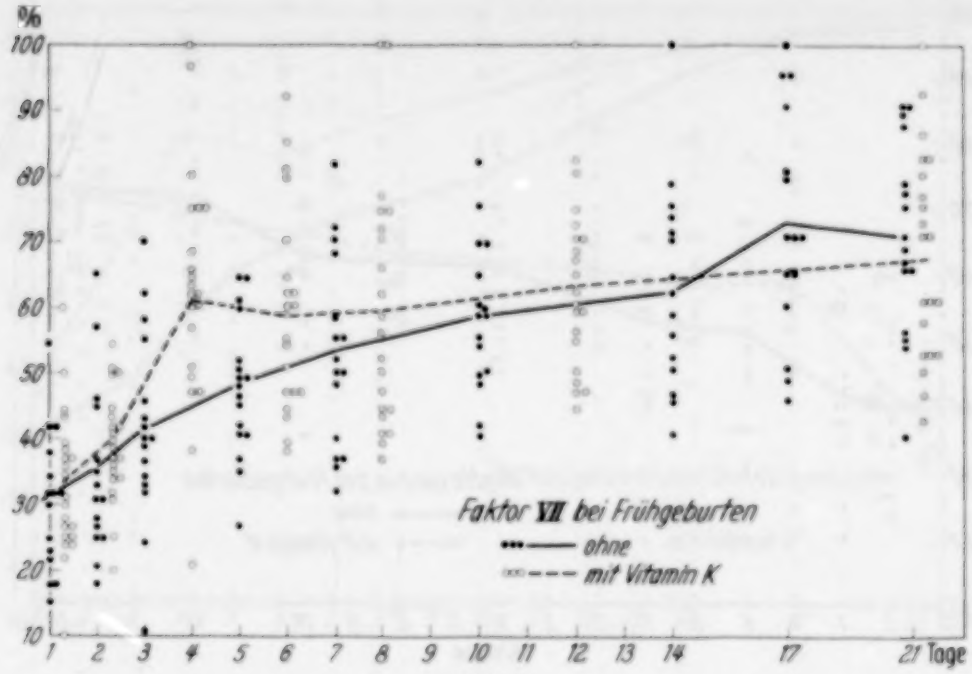


Abb. 5

geburten und von DOUGLAS und RAPP für die Neugeborenen angegeben wurde. Es folgt dann bei der Kontrollgruppe ein kontinuierlicher Anstieg des Gerinnungsfaktors, so daß am 10. Lebenstag kein Unterschied zu den prophylaktisch behandelten Frühgeburten besteht. Nach 21 Tagen liegen die Durchschnittswerte für beide Gruppen noch mit 70% erniedrigt.

Der *Faktor VII* oder Proconvertin zeigt etwa das gleiche Verhalten wie das *Prothrombin* (Abb. 5). Die Ausgangswerte beider Frühgeborenengruppen liegen wiederum in der gleichen Höhe, ihre Streubreite reicht von 15—50% mit einem Durchschnitt von 30%. Unter der Vitamin K-Wirkung kommt es in den ersten 3 Lebenstagen zu einem etwas rascheren Anstieg der Proconvertinwerte im Vergleich zur Kontrollgruppe. Nach dieser Zeit erfolgt kaum mehr eine nennenswerte Konzentrationszunahme. Die Faktor VII-Werte der unbehandelten Frühgeburten zeigen im Gegensatz dazu einen kontinuierlichen, langsamen Anstieg, so daß schließlich am 10. Lebenstag keine Differenz zu den Durchschnittswerten der behandelten Kinder besteht. Nach 3 Wochen liegen für beide Gruppen

die Mittelwerte bei 65%, wobei allerdings die große Streubreite von 40—90% berücksichtigt werden muß.

Ebenfalls in der Einphasenmethode mit den Reagentien der Behringwerke wurde von uns das Verhalten des Proaccelerins oder Faktor V bei Frühgeburten untersucht. Wir konnten hierbei eine mäßiggradige Erniedrigung der Konzentrationen feststellen, die sich mit den Ergebnissen zahlreicher Autoren deckt, die bei schweren Leberparenchymschäden im

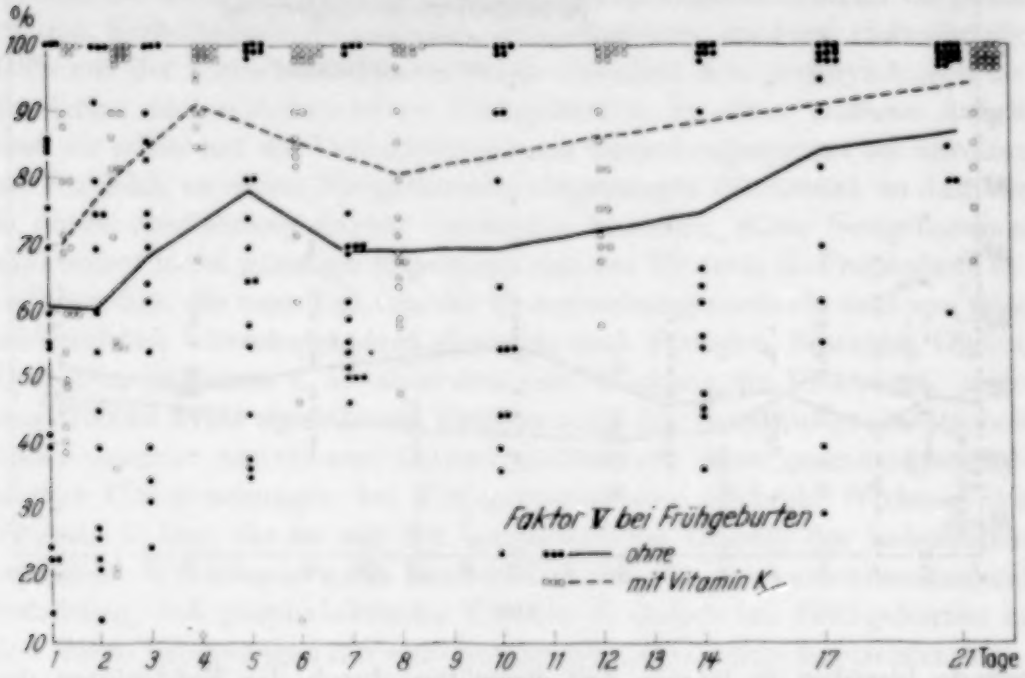


Abb. 6

Vergleich zu der ausgesprochenen Prothrombin- und Faktor VII-Verminderung nur eine geringe Proaccelerinsenkung fanden. Beim Neugeborenen werden meist Normalwerte gefunden, bei Frühgeburten (Li Moli) dagegen Mangelzustände. Trotzdem liegt auch nach unseren Untersuchungen am 1. Lebenstag bereits ein Teil der Untersuchungsergebnisse mit 100% im Normbereich. Bei der großen Streubreite der Einzelbestimmungen ist ein Vergleich beider Frühgeburtengruppen schwer möglich. Trotzdem glauben wir aus der Darstellung (Abb. 6) erkennen zu können, daß keine wesentliche Differenz der Faktor V-Werte zwischen den mit Vitamin K behandelten und unbehandelten Kindern besteht, insbesondere, wenn die bereits am ersten Lebenstag bestehende Differenz der Durchschnittswerte berücksichtigt wird. Diese Feststellung würde mit der Tatsache übereinstimmen, daß der Faktor V in seiner Konzentration nicht durch Vitamin K beeinflußt werden kann. Im allgemeinen liegen die Werte des Proaccelerins von vornherein wesentlich höher als die der anderen Faktoren der 1. Gerinnungsphase; nach langsamen Anstieg werden am Ende der 3. Lebenswoche bis auf wenige Ausnahmen die Normalkonzentrationen erreicht.

Von den Gerinnungsfaktoren der Vorphase, die zur Thrombokinasebildung wichtig sind, sprechen besonders die im Serum nachweisbaren Faktoren (insbesondere der Faktor X) auf den stimulierenden Effekt des Vitamin K an. Es soll hier nicht näher auf die Differenzierung der einzelnen im Serum vorhandenen Vorphasenfaktoren eingegangen werden, da

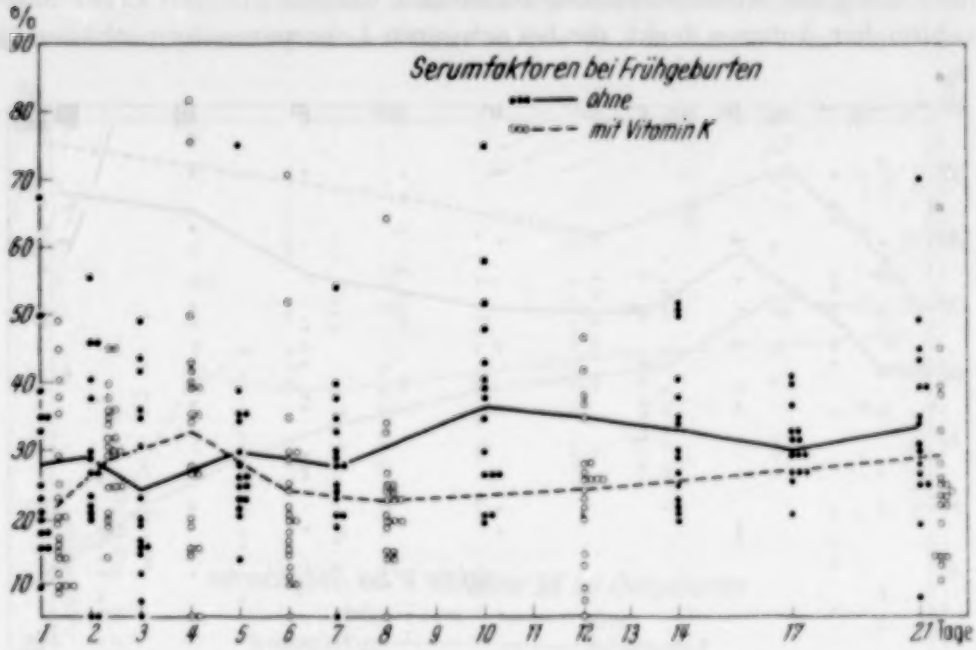


Abb. 7

gerade hierüber in letzter Zeit besonders durch die Entdeckung des Stuart-Prower-Faktors neue Gesichtspunkte aufgetreten sind. Zur Erfassung dieser einzelnen Faktoren wären spezielle Untersuchungsverfahren notwendig, die aber bisher für Reihenuntersuchungen noch zu zeitraubend sind. Wir bestimmten deshalb die *Serumfaktoren* global mit dem modifizierten Thrombokinasebildungstest von MARBET u. WINTERSTEIN. Dieser Serumfaktorenkomplex ist wohl von allen Gerinnungsfaktoren beim Neu- und Frühgeborenen am deutlichsten erniedrigt und zeigt auch in den ersten Lebenswochen die geringste Tendenz zur Konzentrationszunahme. Die Durchschnittswerte liegen bei unseren Kindern am 1. Tag zwischen 20 und 30% bei einer Streubreite von 10—50%. Auf Vitamin K-Verabreichung erfolgt in den ersten Lebenstagen ein geringer Anstieg der Serumfaktoren. Nach Absetzen des Medikamentes fallen die Konzentrationen rascher wieder auf die Ausgangswerte ab und halten sich dann fast unverändert während der Untersuchungsdauer auf dieser Höhe. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe kann nur eine ganz flüchtige Wirkung des Vitamin K gesehen werden (Abb. 7). Während der Beobachtungszeit von 3 Wochen halten sich die Serumfaktoren der Vorphase praktisch immer bei einer Konzentration von 30% im Durchschnitt.

Besprechung der Ergebnisse

Mit unseren Untersuchungen wollten wir den Einfluß von Vitamin K auf die einzelnen Gerinnungsfaktoren bei Frügeburten nachweisen. Eine wesentliche Vitamin K-Wirkung ist nur bei intakter und funktionstüchtiger Leber zu erwarten, die aber bei Frühgeburten noch als unreifes Organ anzusprechen ist. Es interessierte uns bei diesen Untersuchungen weniger die Konzentration der einzelnen Gerinnungsfaktoren im Vergleich zu den Verhältnissen beim reifen Neugeborenen, sondern vielmehr die Differenz der Untersuchungsergebnisse zwischen den prophylaktisch behandelten und unbehandelten Frühgeburten. In einer anderen Arbeit sind wir näher auf die Veränderungen im Gerinnungssystem bei unreifen im Vergleich zu reifen Neugeborenen eingegangen (Rogner), so daß wir in dieser Ausführung darauf verzichten konnten. Beim Neugeborenen sind bisher meist günstige Ergebnisse mit der Vitamin K-Prophylaxe erzielt worden, die zum Teil von der Untersuchungsmethode und von dem verwendeten Vitaminpräparat abhängig sind. Roemer, Scheier, Owen, Douglas, Glander u. a. sahen eine gute Wirkung des Vitamin K, während Fresh keine signifikante Verbesserung der Gerinnungsverhältnisse finden konnte. Arditi und Lelong stellten mit ihren gerinnungsanalytischen Untersuchungen bei Frühgeburten eine fehlende Wirkung des Vitamin K fest, die sie mit der langdauernden Unreife der Leberzellen erklärten. Wir können nach unseren Untersuchungen zusammenfassend feststellen, daß prophylaktische Vitamin K-Gaben bei Frühgeburten in den ersten Lebenstagen nur eine vorübergehende mäßige Konzentrationszunahme einiger Gerinnungsfaktoren (Prothrombin, Faktor VII, Serumfaktoren der Vorphase) ermöglichen. Vitamin K beeinflußt nicht die Konzentrationen in den folgenden Tagen und Wochen nach Verlassen des Medikaments. Die Annäherung der Gerinnungsfaktoren an die Normalwerte wird bei behandelten und unbehandelten Frühgeburten zum gleichen Zeitpunkt erreicht. Die Gesamtgerinnungsverhältnisse, gemessen an der Recalcifizierungszeit und dem Heparintoleranztest, werden durch Vitamin K-Gaben nicht verbessert.

Das geringe Ansprechen auf Vitamin K bei Frühgeborenen dürfte besonders mit der Unreife der Leber und weniger mit dem stärkeren Vitamindefizit bei diesen Kindern in Zusammenhang stehen, da auch höhere Mengen des Medikaments nicht zur Normalisierung der Gerinnungsfaktoren führen. Für diese Annahme spricht auch die im Vergleich zum reifen Neugeborenen deutlichere Gerinnungsverzögerung. Mit unseren Untersuchungen wurden erstmalig die Gerinnungsverhältnisse der Frühgeburten in kürzeren Intervallen ermittelt, da nur bei diesem Vorgehen der flüchtige Einfluß der Vitamin K-Gaben in Erscheinung tritt. Wir wählten von vornherein für unsere Untersuchungsreihen lebenskräftige und klinisch gesunde Kinder aus, bei denen der Verzicht auf die pro-

phylaktischen Vitamin K-Gaben verantwortbar erschien. Bei der relativ geringen Schwankungsbreite des Geburtsgewichtes konnten wir keine signifikante Abhängigkeit der Gerinnungsverhältnisse von diesem Ausgangsmaß feststellen, auch war keine Differenz zwischen dem Vitamin K des Pharmazeutischen Werkes Berlin-Johannisthal und dem Konakion La Roche in dieser niedrigen Dosierung auffällig. Die Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, daß Vitamin K keinen allzu großen Einfluß auf die verminderten Gerinnungsfaktoren der gesunden Frühgeborenen ausübt, wobei allerdings die Länge der Vitaminverabfolgung wesentlich zu sein scheint. Trotzdem kann der geringe Anstieg der Faktorenkonzentrationen gerade während der erhöhten Blutungsgefahr in den ersten Lebenstagen prophylaktisch entscheidend sein. Auf die Vitamin K-Gaben wird man nicht verzichten dürfen, zumal auch eine capillarabdichtende Wirkung des Medikaments angenommen werden muß. Im Blutungsfalle darf aber gerade bei Frühgeburten kein sehr großer therapeutischer Einfluß durch das Vitamin K erwartet werden, da eben die unreife Leber das Vitamin K nur ungenügend verwerten kann. Bei ausgedehnten parenchymatösen Blutungen machen sich deshalb Bluttransfusionen oder die Verabreichung des ACC 76 der Behringwerke eher erforderlich als beim reifen Neugebornen.

Zusammenfassung

Während der ersten 3 Lebenswochen wurden Frühgeburten mit und ohne Vitamin K-Prophylaxe gerinnungsanalytisch in kurzen Zeitabständen untersucht. Ein geringer und vorübergehender Einfluß auf die Konzentrationen der Gerinnungsfaktoren (Prothrombin, Faktor VII und Vorphasenfaktoren) war durch 3malige Gabe von je 1 mg Vitamin K auffällig, der jedoch nicht über mehrere Tage oder Wochen anhielt. Im Durchschnitt kam es bis zum 4. Lebenstag bei den behandelten Frühgeburten zu einem Prothrombinanstieg um 20%, zu einer Faktor VII-Erhöhung um 30% und zu einem Serumfaktorenanstieg um 10%, während bei den unbehandelten Kindern sich lediglich das Prothrombin um 5% und der Faktor VII um 15% während dieses Zeitraums erhöhte. Das geringe Ansprechen der Frühgeburten auf Vitamin K wird mit der Unreife der Leberzellen in Zusammenhang gebracht. In einzelnen Diagrammen wurden während der Untersuchungsdauer die Werte der Recalcifizierungszeit, des Heparintoleranztestes, des Quickwertes, des Prothrombins, Faktor VII, Faktor V und der Serumfaktoren der Vorphase festgehalten.

Literatur

Aballi, A. J., V. L. Banús, S. de Lamarens y I. Borrajero: Rev. cubana Pediat. **28**, 651—686 (1956). — Aballi, A. J., V. L. Banús, S. de Lamarens and S. Rozenvaig: J. Dis. Child. **94**, 589—600 (1957). — Arditi, E., e N. Nigro: Minerva pediat. (Torino) **9**, 1113—1118 (1957). — Bound, J. P., and T. P. Telfer:

Lancet **1956/I,** 720. — Crefeld, S. van, S. I. Miranda, C. G. M. Nagel, J. H. Nijenhuis and A. P. Tjou Sien Kie: Ned. T. Geneesk. **1954,** 2742—2748. — Douglas, A. S., and P. Davies: Arch. Dis. Childh. **30,** 509—512 (1955). — Fresh, J. W., J. H. Ferguson, C. Stamey, F. M. Morgan and J. H. Lewis: Pediatrics **19,** 241—251 (1957). — Glander, R., u. G. Landbeck: Z. Kinderheilk. **75,** 392—400 (1954). — Künzer, W.: Mschr. Kinderheilk. **107,** 110—112 (1959). — Laboratoriumsblätter des Serumvertriebs Marburg. Heft 2, 1953. — Lelong, M., A. Rossier, D. Alagille et E. Marchand: Rev. int. Hépat. **5,** 1129—1151 (1955). — Li Moli, S., e D. Fumarola: Minerva pediat. (Torino) **8,** 981—987 (1956). — Marbet, R., u. A. Winterstein: Ärztl. Forsch. **9,** 460 (1955). — Nitsch, K.: Klin. Wschr. **1957,** 363. — Odenwald, G.: Dtsch. med. Wschr. **82,** 980 (1957). — Owen, C. A., and M. M. Hurn: J. Pediat. **42,** 424—428 (1953). — Rapp, H.: Zbl. Gynäk. **76,** 2067—2071 (1954). — Roemer, H.: Arch. Gynäk. **189,** 197—205 (1957). — Rogner, G.: Z. Kinderheilk. **84,** 197—212 (1960). — Scheier, F.: Gynaecologia (Basel) **144,** 102 (1957). — Ströder, J., W. Künzer u. G. Mülke: Klin. Wschr. **1957,** 857—860. — Dtsch. med. Wschr. **84,** 1553—1556 (1959). — Vest, M.: Schweiz. med. Wschr. **88,** 59—62 (1958). — Werner, E., u. H. Heider: Vortrag gehalten auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft f. Kinderheilk. München 1959. — Willi, H., M. Vest u. O. Käser: Ann. Paediat. Fenn. **3,** 283—291 (1957). — Gynaecologia (Basel) **147,** 481—492 (1959). — Winterstein, A., R. Marbet u. R. Strässle: Kongr. Europ. Ges. Hämatol. Freiburg, Kongreßband, Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.

Dr. Gottfried Rogner, Dresden A 16, Fetscherstraße 74,
Kinderklinik der Medizinischen Akademie

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 226—234 (1960)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. Brsg. (Direktor: Prof. Dr. W. Keller)

Utilisation von Galaktose durch Erythrocyten menschlicher Neugeborener*

Von

Klaus Betke, Alexander Baltz und Ursula Maas

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 18. März 1960)

Die menschliche rote Zelle benötigt einen Eigenstoffwechsel, um sich vor Hämolyse zu bewahren und um den Blutfarbstoff in funktionsfähigem Zustand (mit 2wertigem Eisen) zu halten. Als wichtigstes Substrat steht ihr dafür Glucose zur Verfügung. Sie kann auch andere Zucker ausnutzen wie z. B. Fructose und in beschränktem Umfang Galaktose. Bei der Untersuchung der fermentativen Reduktion von intracellulär erzeugtem Methämoglobin war aufgefallen, daß Erythrocyten von Neugeborenen bei diesem Prozeß Galaktose besser ausnutzen konnten als Erythrocyten von Erwachsenen (Betke und Mitarbeiter).

Wir haben die Verhältnisse noch einmal genauer untersucht und die Überlegenheit der Neugeborenenerythrocyten bestätigt gefunden. Die bessere Utilisation der Galaktose ließ sich nicht nur bei der fermentativen Methämoglobinreduktion demonstrieren, sondern noch anschaulicher im Sauerstoffverbrauch, der durch Inkubation von Erythrocyten mit Substrat + Methylenblau resultiert.

Methodik

Untersuchungsgut. Es wurden gewaschene Erythrocyten aus Venenblut von normalen Erwachsenen, Neugeborenen (Nabelschnur) und 5—20 Tage alten Säuglingen untersucht. Die Blutproben wurden mit Citrat ungerinnbar gemacht und sofort nach Entnahme weiterverarbeitet. Bei den Nabelschnurblutproben, für deren Überlassung wir der Universitäts-Frauenklinik (damaliger Direktor: Prof. Dr. W. Kneer†) danken, verstrichen jedoch meist einige Stunden, bis sie in das Laboratorium gebracht werden konnten. Solange wurden sie im Kühlschrank bei + 4° aufgehoben.

Versuchsanordnungen. *1. Prüfung der Methämoglobinreduktion.* Das Vorgehen ist im einzelnen an anderer Stelle geschildert worden (Betke und Mitarbeiter). In den Erythrocyten wurde durch Behandlung mit Nitrit der Blutfarbstoff zu über 90% in Methämoglobin übergeführt. Die Zellen wurden anschließend gewaschen und bei 37°C in isotonischer Phosphat-Kochsalzlösung (p_H 7,0) mit Glucose (200 mg/100 ml), Galaktose (250 mg/100 ml) oder ohne Substrat inkubiert. 15 min nach Einsetzen in den Thermostaten wurde der Ausgangswert an Methämoglobin bestimmt. Weitere Messungen erfolgten 1½ und 4 Std später. Methämoglobinbestimmung nach Have-

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

MANN und Mitarbeiter bzw. EVELYN u. MALLOY (Auslöschung der Methämoglobinbande bei 630mμ durch Cyanid).

2. Sauerstoffverbrauch. Die Messungen wurden in üblicher Weise im Warburgapparat durchgeführt. Die Reaktionsgefäße enthielten 2 ml einer Erythrocytensuspension in isotonischer Phosphat-Kochsalzlösung (p_H 7,0) mit einer Hb-Konzentration von 5 g-%, 0,1 ml 5% Glucose oder 0,1 ml 5% Galaktose und zum Teil 0,2 ml 10^{-3} mol Methylenblau. Im Zentraleinsatz befand sich 0,2 ml 10% KOH. Die Substrate und Methylenblau wurden schon vor Einhängen und Temperaturausgleich (10 min) zugesetzt. Nur in einzelnen Versuchen wurde Methylenblau nach 1—2 Std Laufzeit aus der Seitenbirne zugekippt (Abb. 2).

Ergebnisse

1. Methämoglobinreduktion. In Tabelle 1 ist eingetragen, welcher Prozentsatz des Blutfarbstoffs innerhalb von 4 Std reduziert wurde. Die Werte nach 1½ Std waren ohne Substrat und bei Galaktose als Substrat so gering, daß sie für einen Vergleich ungeeignet waren.

Tabelle 1. *Methämoglobinreduktion innerhalb von 4 Std.* Angaben bedeuten Prozent reduziertes Methämoglobin

	Anzahl	Reduktion mit Glucose		Reduktion mit Galaktose		Reduktion ohne Substrat	
		Mittel	Standardabweich.	Mittel	Standardabweich.	Mittel	Standardabweich.
Erwachsene	11	25,0	± 1,45	10,4	± 2,04	4,9	± 2,04
Neugeborene (Nabelschnur)	7	17,3	± 1,12	15,8	± 4,03	4,0	± 2,36
Neugeborene 5—20 Tage	5	16,1	± 3,2	12,4	± 1,82	5,4	± 3,34
Neugeborene insgesamt	12	16,8	± 2,2	14,4	± 3,64	4,6	± 2,78

Die in Tabelle 1 aufgeführten Ergebnisse bestätigen zunächst die bekannte Tatsache, daß die Reduktion mit Glucose als Substrat in Erythrocyten von Neugeborenen langsamer vor sich geht als in Erythrocyten Erwachsener (KÜNZER u. SCHNEIDER, BETKE u. Mitarb.). Die Erythrocyten aus Nabelschnurblut verhielten sich nicht anders als die von 5—20 Tage alten Neugeborenen. In Bezug auf die substratlose Reduktion differierten Erwachsene und Neugeborene nicht. Dagegen reduzierten die Erythrocyten von Neugeborenen mit Galaktose als Substrat stärker als Erythrocyten von Erwachsenen. Die Differenz zwischen Erwachsenen und und 5—20 Tage alten Kindern ist mit einem P zwischen 0,1 und 0,05 nicht genügend gesichert, wohl aber die zwischen Erwachsenen und Nabelschnurproben und zwischen Erwachsenen und Neugeborenen insgesamt (P in beiden Fällen $< 0{,}01$).

Zur Beurteilung, welchen Einfluß die einzelnen Substrate tatsächlich haben, ist es erforderlich, die Mehrleistung gegenüber der substratlosen Reduktion zu errechnen (Tabelle 2). Auch hierbei wird wieder deutlich, daß die Erythrocyten von Erwachsenen mit Glucose, die von Neugeborenen mit Galaktose besser abschneiden. Die Differenz der Reduktion mit

Tabelle 2. *Methämoglobinreduktion (in Prozent) innerhalb von 4 Std. Mehrleistung bei Anwesenheit von Substrat gegenüber substratloser Rückbildung*

	Glucose — substratlos		Galaktose — substratlos	
	Mittel	Standard-abweichung	Mittel	Standard-abweichung
Erwachsene	20,1	± 2,32	5,5	± 2,74
Neugeborene (Nabelschnur)	13,3	± 2,68	11,9	± 4,15
Neugeborene 5—20 Tage	10,6	± 3,94	7,0	± 2,91
Neugeborene insgesamt	12,2	± 3,38	9,8	± 4,33

Galaktose zwischen Erwachsenen und Nabelschnurblut sowie Neugeborenen insgesamt ist statistisch gut gesichert ($P < 0{,}01$). Zwischen Erwachsenen und 5—20 Tage alten Kindern ist die Differenz nicht sicher. Dagegen ist zwischen Nabelschnurblutproben und 5—20 Tage alten Neugeborenen wahrscheinlich ein Unterschied ($P < 0{,}05$).

Völlig eindeutig werden die Verhältnisse, wenn man ermittelt, welcher Prozentsatz der Reduktion mit Glucose durch die mit Galaktose erreicht wird (Abb. 1). Erwachsenenerythrocyten kommen auf 27,5%, die von 5—20 Tage alten Neugeborenen auf 65,5% und die aus Nabelschnurblut auf 89%. Diese Betrachtungsweise ist berechtigt, weil nicht Galaktose selbst in die Reaktion eingeht, sondern erst nach Umwandlung in Glucose bzw. Glucose-1-Phosphat.

2. Sauerstoffverbrauch. Für diese Untersuchungen wurden nur Erythrocyten von 5—20 Tage alten Neugeborenen neben Erwachsenenerythrocyten genommen. Der geringe Sauerstoffverbrauch, der ohne Methylenblauzusatz in Anwesenheit von Glucose erfolgt, unterschied sich bei Neugeborenen und Erwachsenen nicht. Wurde statt Glucose Galaktose verwendet, resultierte die gleiche Atemgröße. Durch Zusatz von Methylenblau wurde der Sauerstoffverbrauch in Anwesenheit von Glucose bei Neugeborenen und Erwachsenen in annähernd gleichem Ausmaß gesteigert; im Mittel von 4 Versuchen fanden wir einen Verbrauch von 142 μl O_2/ml

Erythrocyten/Std bei Neugeborenen, 133 µl O_2/ml Erythrocyten/Std bei Erwachsenen.

Abb. 2 zeigt einen Versuchsablauf, in dem nach 2 Std Laufzeit mit Glucose oder Galaktose Methylenblau zugesetzt wurde. In den Ansätzen

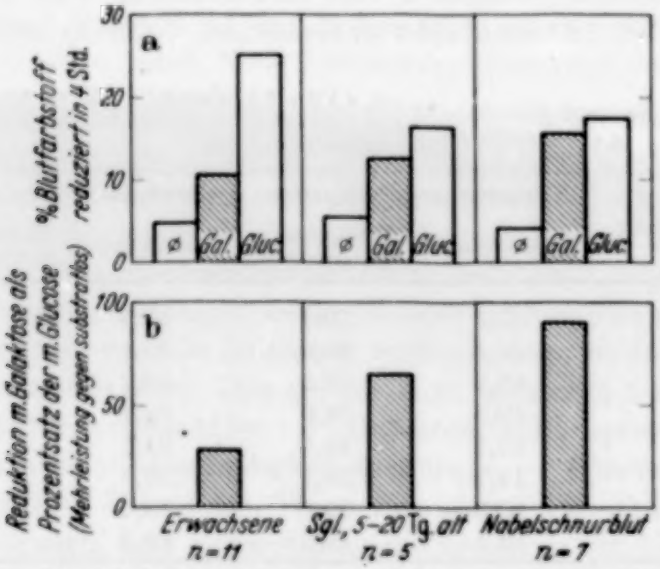


Abb. 1. a In 4 Std reduzierter Prozentsatz an Methämoglobin ohne Substratzusatz und mit Galaktose und Glucose als Substrat in Erythrocyten von Erwachsenen und Neugeborenen. b Reduktionsbeschleunigung (gegenüber substratloser Reduktion) mit Galaktose als Substrat, ausgedrückt als Prozentsatz der mit Glucose erreichten Reduktionsbeschleunigung

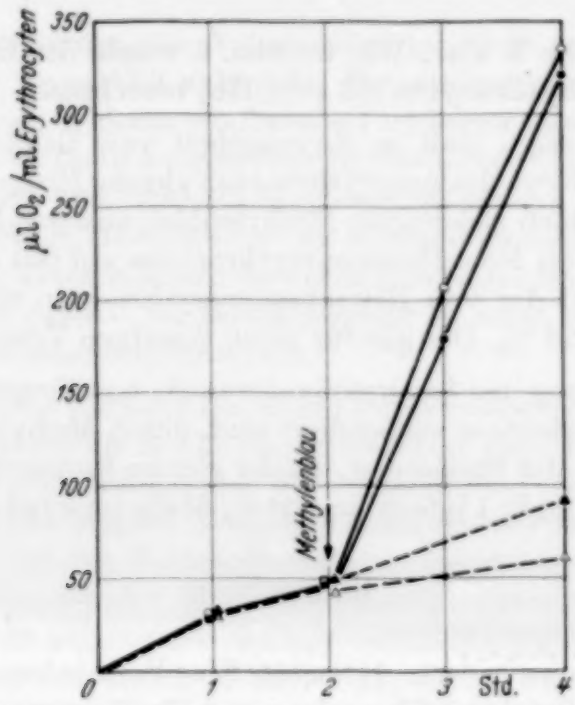


Abb. 2. Sauerstoffaufnahme der Erythrocyten von Erwachsenen (helle Zeichen) und von 5—20 Tage alten Neugeborenen (dunkle Zeichen) mit Glucose (Kreise) und Galaktose (Dreiecke) als Substrat vor und nach Methylenblauzusatz

mit Glucose steigt bei Neugeborenen- und Erwachsenenerythrocyten der Sauerstoffverbrauch in gleicher Weise steil an. In den Ansätzen mit Galaktose ist jedoch nur bei Neugeborenenerythrocyten eine gewisse Intensivierung des Sauerstoffverbrauchs nach Methylenblauzusatz zu sehen.

Dieses differente Verhalten von Erwachsenen- und Neugeborenenerythrocyten bei Anwesenheit von Galaktose + Methylenblau wird noch

Tabelle 3. *Sauerstoffverbrauch in µl O_2/ml Erythrocyten (32 g-% Hb)/Std im Mittel von 3 Std*

Versuchs-Nr.	Neugeborenenerythrocyten		Erwachsenenerythrocyten	
	Galaktose	Galaktose + Methylenblau	Galaktose	Galaktose + Methylenblau
1	17,3	20,4	12,2	3,2
2	21,5	27,9	21,1	17,9
3	15,0	26,2	19,2	9,9
4	19,5	34,0	18,2	12,6
5	17,7	24,3	21,1	10,9
6	14,7	21,1	12,3	8,2
7	15,8	21,2	17,6	11,5
8	13,1	16,5	16,3	8,4
Mittel	**16,8**	**23,9**	**17,1**	**10,3**
Standard-abweichung	± 2,88	± 5,5	± 3,86	± 4,2

besser aus Tabelle 3 klar. Wie in Abb. 2 wurde der O_2-Verbrauch auf Milliliter reine Erythrocyten (32 g-% Hb) berechnet.

Die Tabelle zeigt, daß in Anwesenheit von Galaktose allein Neugeborenen- und Erwachsenenerythrocyten gleiche Mengen Sauerstoff verbrauchen. Ist jedoch gleichzeitig Methylenblau anwesend, wird der Sauerstoffverbrauch von Neugeborenenerythrocyten auf fast das 1½fache gesteigert, während der von Erwachsenenerythrocyten eindeutig absinkt, im Mittel auf rund $^2/_3$. Das gilt für jeden einzelnen Versuchsansatz.

Die Vermehrung des Sauerstoffverbrauchs von Neugeborenenerythrocyten, die mit Galaktose suspendiert sind, durch Methylenblau ist gering im Vergleich mit der Steigerung, die der gleiche Farbstoff in Anwesenheit von Glucose bedingt: 1½fach im ersten, 8fach im zweiten Fall.

Besprechung

Erythrocyten von Neugeborenen haben in Bezug auf eine Reihe von Fermenten eine verminderte Aktivität. Eine Verminderung von 20—50% findet man bei Katalase, Glyoxalase und Cholinesterase (JONES u. MCCANCE, KÜNZER, GRÖSCHNER). Noch wesentlich geringer ist die Aktivität

der Carboanhydrase (Stevenson, Berfenstam). Aus dem Bereich der Glykolyse wurde zuerst die Geschwindigkeit der Reduktion von intracellulär erzeugtem Methämoglobin untersucht: auch sie erwies sich bei Neugeborenen als vermindert (Künzer u. Schneider, Betke und Mitarbeiter). Das wurde in den vorliegenden Untersuchungen erneut bestätigt. Angesichts dieser Befunde ist die Feststellung einer vermehrten Utilisation von Galaktose durch Neugeborenenerythrocyten bemerkenswert.

Die fermentative Reduktion von Methämoglobin geschieht mit reduziertem Diphosphopyridinnucleotid, das im Hauptweg der Glykolyse anfällt. Der Sauerstoffverbrauch mit Methylenblau ist von reduziertem Triphosphopyridinnucleotid abhängig, das in einem Nebenweg des Kohlenhydratabbaues, dem Pentosephosphatweg, entsteht. Glykolyse sowie Pentosephosphatweg benötigen beide Glucose-6-phosphat als Ausgangssubstanz. Galaktose kann in ihnen nur wirksam sein, wenn sie vorher in Glucose umgewandelt wird. Das geschieht in mehreren fermentativ gesteuerten Schritten: Galaktose — Galaktose-1-Phosphat — Uridindiphosphogalaktose — Uridindiphosphoglucose — Glucose-1-phosphat (Leloir u. Trucco, Kalckar). Wenn in unseren Untersuchungen zwischen Neugeborenen- und Erwachsenenerythrocyten ein Unterschied in der Ausnutzung von Galaktose festgestellt wurde, dann kann es sich nur darum handeln, daß die Umwandlung von Galaktose zu Glucose in Neugeborenenerythrocyten rascher vor sich geht als in Erwachsenenerythrocyten.

Bei der Untersuchung von Nabelschnurblut muß man eine Fehlerquelle bedenken: Es enthält zahlreiche Reticulocyten und noch einige kernhaltige rote Zellen, deren Stoffwechsel lebhafter und zum Teil auch qualitativ anders ist als in ausgereiften Erythrocyten. Daher wurden als gesonderte Gruppe 5—20 Tage alte Säuglinge untersucht. Sie haben kaum noch Reticulocyten im Blut, weniger als normale Erwachsene. Es zeigte sich, daß auch bei diesen Kindern die vermehrte Galaktoseutilisation vorhanden war, wenn auch — im Reduktionstest — nicht im gleichen Ausmaß wie bei Nabelschnurerythrocyten.

Interessant ist die Wirkung des Methylenblauzusatzes auf den Sauerstoffverbrauch. Zellen, die in Glucose suspendiert sind, reagieren darauf mit einer 5—10fachen Steigerung des Sauerstoffverbrauchs. Bei Suspension in Galaktose zeigten Neugeborenenerythrocyten noch eine gewisse Steigerung auf den Farbstoffzusatz, während im Gegensatz dazu der Sauerstoffverbrauch der Erwachsenenerythrocyten geringer wurde. Das ist nicht als Hemmung der Atmung aufzufassen, sondern resultiert daraus, daß neben dem durch Methylenblau aktivierten Sauerstoffverbrauch des Pentosephosphatwegs ein gegenläufiger Effekt infolge einer Oxydation von Blutfarbstoff durch Methylenblau tritt. Dabei wird O_2

frei. Die Umwandlung von Galaktose zu Glucose erfolgt bei Erwachsenenerythrocyten offensichtlich nicht rasch genug, um die gegenläufige O_2-Bildung zu überspielen. Dadurch ließ sich das verschiedene Verhalten von Neugeborenen- und Erwachsenenerythrocyten besonders sinnfällig demonstrieren.

Für die geringe Grundatmung der Erythrocyten reichte in beiden Blutarten die Geschwindigkeit der Galaktoseumwandlung voll aus; es war jedenfalls kein Unterschied gegenüber der Atmung mit Glucose erkennbar.

Der beträchtliche Sauerstoffverbrauch in Anwesenheit von Glucose + Methylenblau war in beiden Erythrocytenarten nicht verschieden, woraus zu schließen ist, daß die Fermente im Pentosephosphatweg bei Neugeborenen nicht vermindert aktiv sind. Im Gegenteil fanden ZINKHAM sowie GROSS und Mitarbeiter und STAVE u. POHL die Glucose-6-Phosphatdehydrogenase (Zwischenferment) in Neugeborenenerythrocyten erhöht. Soweit im Hauptweg der Glykolyse einzelne Fermente untersucht wurden, erwiesen sie sich in Neugeborenenerythrocyten ebenfalls als vermehrt aktiv (STAVE u. POHL). Das könnte als Widerspruch zu der Feststellung erscheinen, daß in Neugeborenenerythrocyten die fermentative Reduktion von intracellulärem Methämoglobin verlangsamt ist, die ja normalerweise über die Glykolyse erfolgt. Doch ist die Reduktion auch dann vermindert, wenn sie mit Lactat vor sich geht, wobei der Hauptweg der Glykolyse ausgeschaltet ist. Man wird daher den limitierenden Faktor für die verminderte Methämoglobinreduktion im letzten Schritt, der Wasserstoffübertragung auf das Methämoglobin, suchen müssen.

Der Befund einer vermehrten Utilisation von Galaktose durch Neugeborenenerythrocyten steht im Einklang mit der schon lange bekannten Tatsache einer vermehrten Toleranz von jungen Säuglingen im Test der Galaktosebelastung (MEYER u. STERN; v. HARNACK; HARTMANN und Mitarbeiter). In den ersten Lebenstagen, besonders zwischen dem 3. und 5. Tag, haben freilich HARWORTH u. MCCREDIE nicht selten eine vorübergehende Galaktosurie bei normaler Ernährung gesehen, d. h. also eine vorübergehende Insuffizienz in der Galaktoseverwertung. ANDERSON und Mitarbeiter prüften im Lebergewebe die Aktivität der Galaktose-1-phosphat-Uridyltransferase, d. h. des Ferments, das den für die Galaktoseumwandlung wichtigen Schritt der Kopplung mit Uridindiphosphat katalysiert (und das bei angeborener Galaktosämie fehlt). Sie war bei normalen Neugeborenen stärker aktiv als bei Erwachsenen. Die Prüfung des gleichen Ferments in den Erythrocyten ergab keinen verwertbaren Unterschied zwischen Neugeborenen und Erwachsenen.

Alles in allem ist festzustellen, daß das Neugeborene mit voll ausgebildeter Fähigkeit zur Utilisation von Galaktose zur Welt kommt. Diese Qualität entwickelt sich nicht erst unter der Belastung durch Ernährung mit Milch. Das ist insofern außerordentlich wichtig, als man dadurch in der Lage ist, die Insuffizienz der Galaktoseverwertung bei familiärer Galaktosämie bereits beim Neugeborenen mit Sicherheit zu

erkennen, bevor durch Milchernährung die bekannten schweren Schäden eintreten. Die Uridyltransferase fehlt bei dieser Krankheit nicht nur in der Leber, sondern auch in den Erythrocyten (SCHWARZ und Mitarbeiter, ANDERSON und Mitarbeiter). Neueste Untersuchungen haben im übrigen gezeigt, daß man auch die heterocygoten (klinisch gesunden) Träger der Anomalie durch Prüfung der Uridyltransferase der Erythrocyten erkennen kann (DONNEL und Mitarbeiter, KIRKMAN).

Zusammenfassung

Menschliche Erythrocyten zeigten sich in der Lage, Galaktose zur fermentativen Reduktion von intracellulär erzeugtem Methämoglobin auszunutzen. Erwachsenenerythrocyten kamen mit Galaktose auf 28%, Erythrocyten von 5—20 Tage alten Neugeborenen auf 66% und Nabelschnurerythrocyten auf 89% der mit Glucose erreichten Reduktionsbeschleunigung.

Die geringe Atmung der Erythrocyten war bei Neugeborenen und Erwachsenen nicht different, gleichgültig, ob Glucose oder Galaktose als Substrat vorlagen. Durch Zusatz von Methylenblau wurde in beiden Erythrocytenarten die O_2-Aufnahme auf das 8fache gesteigert, wenn Glucose anwesend war. Bei Galaktose als Substrat erfolgte durch Methylenblau lediglich bei Neugeborenenerythrocyten eine Steigerung der O_2-Aufnahme (auf das $1\frac{1}{2}$fache); bei Erwachsenenerythrocyten sank die O_2-Aufnahme ab.

Aus den Versuchen ist abzuleiten, daß Erythrocyten von Neugeborenen Galaktose rascher in Glucose umwandeln als Erwachsenenerythrocyten.

Literatur

ANDERSON, E. P., H. M. KALCKAR and K. J. ISSELBACHER: Science **125**, 113 (1957).
BERFENSTAM, R.: Acta paediat. (Uppsala) **41**, 32 (1952).
BETKE, K., E. KLEIHAUER, D. OSTER u. I. SCHLICHT: Z. Kinderheilk. **80**, 54 (1957).
DONNELL, G. N., W. R. BERGREN, R. K. BRETTHAUER and R. G. HANSEN: Amer. J. Dis. Child. **98**, 581 (1959).
EVELYN, K. A., and H. T. MALLOY: J. biol. Chem. **126**, 655 (1938).
GRÖSCHNER, E.: Inaugural-Dissertation Freiburg 1960.
GROSS, R. T., R. E. HURWITZ and P. A. MARKS: J. clin. Invest. **37**, 1176 (1958).
HARNACK, G.-A. v.: Mschr. Kinderheilk. **99**, 447 (1951).
HARTMANN, A. F., E. E. MCCOY, P. A. SWARM and D. I. NAKASATO: J. Pediat. **44**, 499 (1954).
HAVEMANN, R. F., W. JUNG u. B. v. ISSEKUTZ: Biochem. Z. **301**, 116 (1939).
HAWORTH, J. C., and D. MCCREDIE: Arch. Dis. Childh. **31**, 189 (1956).
JONES, P. E. H., and R. A. MCCANCE: Biochem. J. **45**, 464 (1949).
KALCKAR, H. M.: Science **125**, 105 (1957).
KIRKMAN, H. N.: Amer. J. Dis. Child. **98**, 611 (1959).
KÜNZER, W.: Folia haemat. (Lpz.) **73**, 405 (1956).
KÜNZER, W., u. D. SCHNEIDER: Acta haemat. (Basel) **9**, 346 (1953).

Leloir, L. F., and R. E. Trucco: In Colowick-Kaplan: Methods in Enzymology Bd. I. New York: Academ. Press 1955.
Meyer, S., u. G. Stern: Arch. Kinderheilk. **68**, 241 (1921).
Schwarz, V., L. Golberg, G. M. Komrower and A. Holzel: Biochem. J. **62**, 34 (1956).
Stave, U., u. J. Pohl: In Linneweh: Die physiologische Entwicklung des Kindes. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
Stevenson, S. S.: J. clin. Invest. **22**, 403 (1943).
Zinkham, W. H.: Pediatrics **23**, 18 (1959).

Professor Dr. Klaus Betke, Universitäts-Kinderklinik, Freiburg i. Brsg., Mathildenstraße 1

Kinderarzt
Dr. Schede's Kindersanatorium
„Klaus-Andreas-Heim"
(17 b) Ühlingen, Breitwiesenhof, südl. Hochschwarzw. 650–950 m.
35 Kd. 0—13 J., Unterricht. StAnd. kinderfachärztl. Betreuung i. Haus. Hallenschwimmbad

Die „larvierte Psychotherapie" der Enuresis nocturna mit nach Dr. Traeber, Heilgerät DBP 827696 (kassenüblich)
Reflexbildend durch konsequentes sofortiges Wecken
Hendrika M. Traeber KG., Düsseldorf, Klever Straße 66
Ruf 44 56 20 (9–10 Uhr)

Uroflex

Soeben erschien:

Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie

Herausgegeben von Professor Dr. P. COHRS, Hannover, Professor Dr. W. GIESE, Münster i. Westf., Professor Dr. H. MEESSEN, Düsseldorf

40. Band: Mit 81 Abbildungen. IV, 220 Seiten Gr.-8°. 1960. DM 68,—

INHALTSÜBERSICHT

Die Pfaundler-Hurlersche Krankheit. Von H. A. HIENZ, Heidelberg · Die Nordamerikanische Blastomykose. Von E. W. CHICK, H. J. PETERS, J. F. DENTON und W. D. BORING, Augusta, Georgia/USA · Die pathologische Anatomie der Südamerikanischen Blastomykose. Von A. FIALHO, Rio de Janeiro, Tijuca/Brasilien · Orthologie und Pathologie der heterotopen Hämopoese. Von O. FRESEN, Düsseldorf · Namen- und Sachverzeichnis.

Früher erschien:

39. Band: Mit 94 zum Teil farbigen Abbildungen. III, 288 Seiten Gr.-8°. 1960. DM 98,—

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Leloir, L. F., and R. E. Trucco: In Colowick-Kaplan: Methods in Enzymology Bd. I. New York: Academ. Press 1955.
Meyer, S., u. G. Stern: Arch. Kinderheilk. **68**, 241 (1921).
Schwarz, V., L. Golberg, G. M. Komrower and A. Holzel: Biochem. J. **62**, 34 (1956).
Stave, U., u. J. Pohl: In Linneweh: Die physiologische Entwicklung des Kindes. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
Stevenson, S. S.: J. clin. Invest. **22**, 403 (1943).
Zinkham, W. H.: Pediatrics **23**, 18 (1959).

Professor Dr. Klaus Betke, Universitäts-Kinderklinik, Freiburg i. Brsg., Mathildenstraße 1

Kinderarzt
Dr. Schede's Kindersanatorium
„Klaus-Andreas-Heim"
(17 b) Ühlingen, Breitwiesenhof,
südl. Hochschwarzw. 659–950 m.
35 Kd. 0—13 J., Unterricht.
Ständ. kinderfachärztl. Betreuung i. Haus. Hallenschwimmbad

Die „larvierte Psychotherapie" der Enuresis nocturna mit nach Dr. Traeber, Heilgerät DBP 827696 (kassenüblich)
Reflexbildend durch konsequentes sofortiges Wecken
Hendrika M. Traeber KG., Düsseldorf, Klever Straße 66
Ruf 44 56 20 (9–10 Uhr)

Uroflex

Soeben erschien:

Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie

Herausgegeben von Professor Dr. P. COHRS, Hannover, Professor Dr. W. GIESE, Münster i. Westf., Professor Dr. H. MEESSEN, Düsseldorf

40. Band: Mit 81 Abbildungen. IV, 220 Seiten Gr.-8°. 1960. DM 68,—

INHALTSÜBERSICHT

Die Pfaundler-Hurlersche Krankheit. Von H. A. HIENZ, Heidelberg · Die Nordamerikanische Blastomykose. Von E. W. CHICK, H. J. PETERS, J. F. DENTON und W. D. BORING, Augusta, Georgia/USA · Die pathologische Anatomie der Südamerikanischen Blastomykose. Von A. FIALHO, Rio de Janeiro, Tijuca/Brasilien · Orthologie und Pathologie der heterotopen Hämopoese. Von O. FRESEN, Düsseldorf · Namen- und Sachverzeichnis.

Früher erschien:

39. Band: Mit 94 zum Teil farbigen Abbildungen. III, 288 Seiten Gr.-8°. 1960. DM 98,—

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Der Inlandsauflage dieses Heftes liegt ein Prospekt bei von der Firma Dr. Mann, Berlin.

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3. Druck J. P. Peter, Gebr. Holstein, Rothenburg ob der Tauber. — Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Printed in Germany